

骨形成不全症の QOL に関する研究

研究分担者 三島 健一 名古屋大学整形外科助教  
研究分担者 芳賀信彦 東京大学リハビリテーション科教授  
研究分担者 門野 泉 名古屋大学リハビリテーション部助教

研究要旨 骨形成不全症は、易骨折性や骨変形により小児期に治療が必要になることが多い一方、思春期以降は骨折の頻度が低くなることが知られている。よって、小児期に医療機関を受診され治療を受けることが多いが、成長終了後の長期成績や生活の質を検討した報告は少ない。本研究では思春期および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。54名の骨形成不全症患者から SF-36 により調査した。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。

A . 研究目的

骨形成不全症は、易骨折性や骨変形により小児期に治療が必要となることが多い(文献 1)。内科的治療としてビスフォスフォネート製剤投与が行なわれ骨折頻度の減少のみならず骨密度の増加などの効果も得られている(文献 2)。外科的治療として骨折した際に骨接合術、四肢変形に対して骨切り術、長管骨の骨折変形予防を目的とした髄内釘挿入、脊柱変形に対する矯正固定手術などが行われる(文献 3)。この他に難聴や心臓弁膜症に対する治療が行われているが骨形成不全症の発生頻度は約 2 ~ 3 万人に 1 人とされ希少疾患であることからまとまった報告は少なく、治療後の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(文献 4)。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。

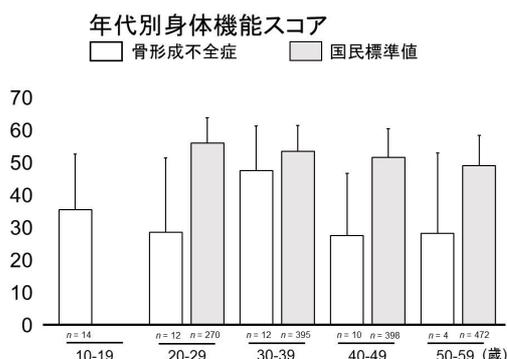
B . 研究方法

共同研究施設(名古屋大学整形外科、大  
ン科)に受診歴のある骨形成不全症患者で  
10 歳以上を対象とした。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 日本語版を使用し調査を行った。  
SF-36 は、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) を算出することができ、そ  
れぞれのスコアを国民標準値と比較するこ  
とが可能である(文献 5)。アンケートは共  
同研究施設より発送し、回答が得られた 54  
名を調査した。

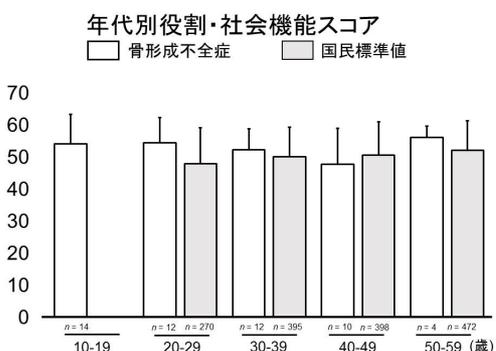
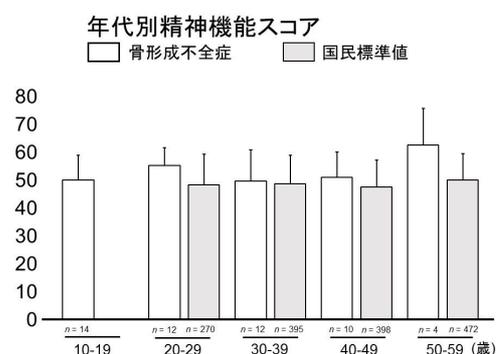
C . 研究結果

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。

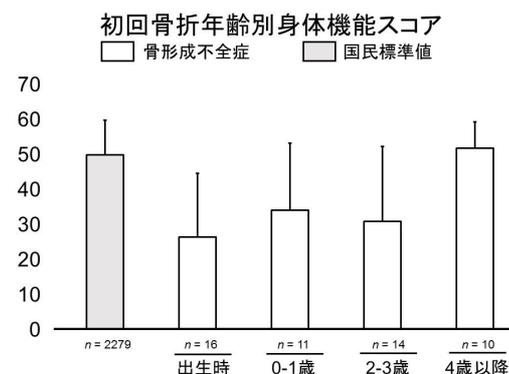


一方、精神機能スコアおよび役割社会スコアはいずれの年代においても国民標準値より有意に下回ることはなかった。

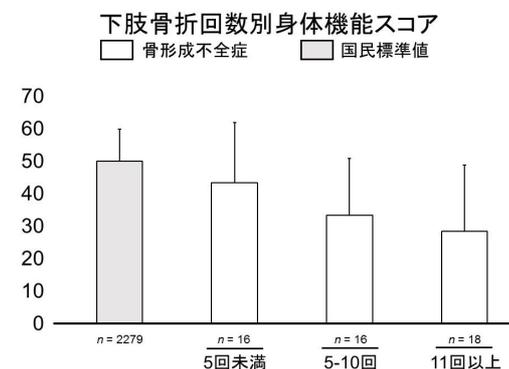


初回骨折年齢が4歳未満の場合、身体機能スコアは国民標準値より有意に低下したが、4歳以上の場合は国民標準値と差は認められなかった。

められなかった。



また、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。



#### D. 考察

骨形成不全症患者における身体機能スコアは初回骨折が4歳未満の場合、国民標準値より有意に低下する。また、下肢骨折回数が多い患者ほど身体機能スコアは低下する。

本研究において、年代別身体機能スコアは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。この結果は、骨形成不全症患者における骨折頻度は小児期に多く、思春期・成人期に近づくにつれ骨折頻度減少し、加齢に伴い骨脆弱性が悪化することを反映している可能性がある。しかし、年代別の骨折回数を今回は調査していない。また、

身体機能スコアはいずれの年代においても国民標準値と比較して有意に低下していたが、精神機能および役割社会機能スコアは国民標準値よりも有意に下回ることはなかった。

#### 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、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。精神のおよび役割・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。

#### 参考文献

1. Folkestad L, et al. Fracture Rates and Fracture Sites in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2017;32:125-134.
2. Tsimicalis A, et al. Pain and quality of life of children and adolescents with osteogenesis imperfecta over a bisphosphonate treatment cycle. *Eur J Pediatr.* 2018
3. Scollan JP, et al. The Outcomes of Nonelongating Intramedullary Fixation of the Lower Extremity for Pediatric Osteogenesis Imperfecta Patients: A Meta-analysis. *J Pediatr Orthop.* 2017;37:e313-e316.
4. Rauch F, et al. Osteogenesis imperfecta. *Lancet.* 2004 24;363:1377-85.
5. Ware JE Jr, et al. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection.

*Med Care.* 1992;30:473-83.

#### 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. Osawa Y, Matsushita M, Hasegawa S, Esaki R, Fujio M, Ohkawara B, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral ossification in mouse model of distraction osteogenesis. *Bone.* 2017;105:42-49

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.* 2017;7:7371
7. 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
8. 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)
9. 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)
10. 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)
11. 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
12. Tanaka T, Ito H, Oshima H, Haga N, Tanaka S: Total hip arthroplasty in a patient with oto-spondylo-megaepiphyseal dysplasia, planned by threedimensional motion-analyses and full-scale three-dimensional plaster model of bones. *Case Reports in Orthopedics, Volume 2018* (2018), Article ID 8384079, 5 pages
13. 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
14. 芳賀信彦. 骨系統疾患と装具. *Monthly Book Orthopaedics* 30(6) (治療効率をあげる運動器装具療法のコツ): 69-73, 2017.6
15. 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
16. 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

## 2. 学会発表

1. 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)

2. 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)
3. 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)
4. 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)
5. 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)
6. 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
7. 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)
8. 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)
9. 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)
10. 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)
11. 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)
12. 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)
13. 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
14. 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)
  15. 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)
  16. 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
  17. 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)
  18. 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)
  19. 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)
  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. 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)
  21. 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)
  22. 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
  23. 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)
  24. 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)
  25. 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)
  26. 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)
27. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N. Long term health-related quality of life in achondroplasia. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
28. 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)
29. 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 27<sup>th</sup> Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
30. 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 27<sup>th</sup> Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
31. 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 27<sup>th</sup> Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
32. 中原康雄, 芳賀信彦. 進行性骨化性線維異形成症患者における ADL・QOL の経時的評価. 第 54 回日本リハビリテーション医学会 学術集会 2017/6/8-10 (岡山)
33. Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K. Oral administration of meclozine for the treatment of short stature in achondroplasia. 13<sup>th</sup> International Skeletal Dysplasia Meeting 2017.6.21-23 (Bruges)
34. 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)
35. 芳賀信彦. 成人後を見据えた小児リハビリテーションの考え方. 第 42 回日本リハビリテーション医学会東北地方会 2017/9/9 (北九州)
36. 芳賀信彦. 成人後を見据えた小児運動器リハビリテーションの考え方. 第 42 回日本リハビリテーション医学会九州地方会 2017/9/10 (山形)
37. 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)
38. 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)
39. 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)
40. 芳賀信彦. 成人骨系統疾患患者の現状と問題点. 第35回小児代謝性骨疾患研究会 2017/12/2(大阪)
41. 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)
42. 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)
43. 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)
44. 岡田慶太, 小崎慶介, 芳賀信彦, 田中栄. 大腿骨偽関節の治療を行った骨形成不全症の1例. 第29回日本整形外科学会骨系統疾患研究会, 2017.12.9(東京)
45. 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)
46. 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)
47. 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)
48. 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)
49. 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