

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策（難治性疾患政策研究事業） 総合研究報告書 分担研究報告

2 型コラーゲン異常症関連疾患成人患者の リハビリテーション医学からみた問題点

研究分担者 芳賀 信彦 東京大学教授

2 型コラーゲン異常症関連疾患の成人期の障害像を明らかにする目的で、18 歳以上で初診した患者 11 名を調査した。受診目的は、下肢大関節を中心とした関節痛や、小児専門施設からのトランジションであった。独歩可能な患者が多いが、一部は疼痛のため歩行距離が制限されていた。就労に関しては、多くが事務職を中心とした職業に就いており、関節機能の他、視力障害や聴力障害を適切に管理することで、成人後の社会生活を十分に維持できる可能性が示唆された。

A．研究目的

2 型コラーゲン異常症関連疾患は平成 29 年度に小児慢性特定疾病に認定された疾患群で、2 型コラーゲン遺伝子の他、9 型コラーゲン遺伝子、11 型コラーゲン遺伝子の変異をもち、低身長、関節変形や拘縮、小顎症または顔面中部低形成、口蓋裂、進行性近視または網膜硝子変性、難聴などを示す。2015 年版の骨系統疾患国際分類によれば、2 型、9 型、11 型コラーゲン遺伝子の変異を示す疾患は、表 1 に示すように 20 種類にのぼる。これらはいずれも骨系統疾患の中で頻度が多いとは言えず、成人に至った患者の障害像が明らかでない。本研究の目的は、2 型コラーゲン異常症関連疾患の成人期の障害像を明らかにすることである。

B．研究方法

2007 年 1 月から 2018 年 12 月までに東京大学医学部附属病院リハビリテーション科または整形外科骨系統診を初診した患者のうち、初診時年齢が 18 歳以上で、表 1 のいずれかの疾患名に相当するものを対象とした。但し多発性骨端異形成症の患者は遺伝子診断を受けておらず、全て対象に含めた。カルテ記載および画像検査を後方視的に調査し、初診時年齢、性別、診断名、愁訴、身長、合併症、移動能力、就労状況を調査した。

（倫理面への配慮）

本研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。

C . 研究結果

結果を表 2 に示す。11 名の患者（男性 8 名、女性 3 名）が 18 歳から 60 歳（中央値 27 歳）時に初診した。診断名は、先天性脊椎骨端異形成症 4 名、遅発性脊椎骨端異形成症 2 名、分類不明の脊椎骨端異形成症 1 名、耳脊椎巨大骨端異形成症 1 名、多発性骨端異形成症 3 名であった。初診時の身長は 8 名で記載があり、122cm から 160cm（中央値 149cm）であった。11 名中 8 名が就労、1 名は大学生、2 名が生活保護であり、就労している 8 名中 5 名は事務職（うち 3 名は現役か元公務員）であった。合併症は視力、聴力の障害が多かった。初診時の移動能力は、11 名中 9 名が独歩であるが、疼痛のため歩行距離が制限されている患者もいた。1 名は杖歩行、1 名は下肢手術後でもあり長下肢装具と杖歩行であった。受診の目的は、2 名が小児専門施設からのトランジション（医学的管理の移行）、1 名は遺伝を含めた疾患に関する情報収集目的であった。残りの 8 名中 7 名の主訴は関節痛であり、部位は股関節と膝関節が多く、2 か所以上の疼痛を訴える患者が多かった。2 名は 20 歳台で人工股関節手術を受けた。1 名の主訴は脊髄障害による下肢のしびれと下垂足であった。

D . 考察

骨系統疾患の中でも患者数の多い軟骨無形成症や骨形成不全症では、成人期の医学的問題点や社会生活に関する多くの報告があるが、2 型コラーゲン異常症関連疾患患者の成人期の問題点は明らかになっていない。2 型コラーゲン異常症関連疾患では骨

端異形成から早発性の変形性関節症が問題となる。今回の結果でも、多くの患者が主に下肢の関節痛を訴えており、一部は早期に人工関節手術を受けていた。骨系統疾患に伴う人工膝関節置換術では、短期的に疼痛や機能が改善する（Kim RH: Clin Orthop Relat Res 2011）一方、再置換率が高い（Tan TL: J Arthroplasty 2017）という報告があり、慎重に適応を選択する必要がある。一方で骨端異形成を示す骨系統疾患では、変形性関節症が股関節、膝関節に多く、荷重を伴う活動を避け、体重コントロールを行う必要性が示されているが（Pauli RM: Am J Med Genet C Sem Med Genet 2007）、十分なエビデンスに基づく見解ではない。より多くの患者の自然経過や治療歴を収集していく必要がある。就労状況に関しては、11 名中 8 名が事務職を中心とした職業に就いており、関節機能の他、視力障害や聴力障害を適切に管理することで、社会生活を十分に維持できる可能性が示唆された。

E . 結論

18 歳以上で初診した 2 型コラーゲン異常症関連疾患の患者 11 名を調査した。受診目的は、下肢大関節を中心とした関節痛や、小児専門施設からのトランジションであった。独歩可能な患者が多いが、一部は疼痛のため歩行距離が制限されていた。就労に関しては、多くが事務職を中心とした職業に就いており、関節機能の他、視力障害や聴力障害を適切に管理することで、成人後の社会生活を十分に維持できる可能性が示唆された。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) .芳賀信彦: 小児骨関節疾患の Up to Date. J Clin Rehabil 27: 836-840, 2018
- 2) .矢吹さゆみ、中村純人、滝川一晴、小崎慶介、岡田慶太、芳賀信彦: 軟骨低形成症の粗大運動発達や特徴に関する調査. 日小整会誌 27(2): 315-318, 2018
- 3) .Tanaka T, Ito H, Oshima H, Haga N, Tanaka S: Total hip arthroplasty in a patient with oto-spondylo-megaepiphyseal dysplasia, planned by three-dimensional motion-analyses and full-scale three-dimensional plaster model of bones. Case Rep Orthop 2018 Jan 23; 2018: 8384079. eCollection 2018
- 4) .Ushijima T, Kawaguchi K, Matsumoto T, Takagi M, Kondoh T, Nishimura G, Iida A, Ikegawa S, Haga N, Kato G: Double non-contiguous fractures in a patient with spondylo-epiphyseal dysplasia with spinal ankylosis treated with open and percutaneous spinal fixation technique: A case report. BMC Research Notes 11(1): 106, 2018
- 5) .Fujimoto Y, Taniguchi Y, Oshima Y, Matsubayashi Y, Okada K, Haga N, Tanaka S: Successful treatment of atlantoaxial sublaxation in an

adolescent patient with brachytelephalangi chondrodysplasia punctata. Case Rep Orthop Volume 2019, Article ID 5974281

2. 書籍

なし

3. 学会発表 主なもの 10 演題程度

1. 岡田慶太、田中裕之、水野雄太、高橋千恵、芳賀信彦、北中幸子、田中栄: 多発骨折と運動発達遅滞から発見されたビタミン D 依存性くる病 1 型の 1 例. 第 30 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会, 2018.12.15, 名古屋
2. 芳賀信彦: 小児希少疾患のリハビリテーションと社会参加、第 55 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2018.6.30、福岡
3. 芳賀信彦: 生涯を見据えた骨系統疾患の診療 - 成人後の骨粗鬆症等の運動器障害管理を含めて -、第 22 回新潟小児整形外科学研究会、2018.9.15、新潟
4. 芳賀信彦: 障害児の寿命延長がもたらすもの、第 2 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会、2018.11.2-4、仙台
5. 芳賀信彦: 成人後を見据えた小児運動器疾患のリハビリテーション診療 - 骨脆弱性の克服に向けて -、日本リハビリテーション医学会近畿地方会、2018.11.24、大津

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