

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

大理石骨病など骨硬化性疾患群に関する調査研究

研究分担者 鬼頭 浩史

骨硬化性疾患群は全身性びまん性の骨硬化をきたす疾患の総称であるが、本疾患群における発生頻度や治療介入の現状、長期予後などのデータ収集は充分ではない。国立大学病院、私立大学病院、500床以上の病院、およびその他の小児関連施設、計342施設の小児科、整形外科、脳神経外科および耳鼻科に対し、過去1年間の患者数の有無を調べる一次調査を実施した。つぎに、「患者有り」と回答した施設・診療科に対し、臨床疫学像を把握するための二次調査を実施した。一次調査において、56の診療科から「患者有り」の返答を得た。診療科の内訳は、整形外科が36施設、小児科が8施設、脳神経外科が7施設、耳鼻科が5施設であった。二次調査では33施設36診療科より回答を得た。疾患別では大理石骨病が最も多く42例、次いで濃化異骨症と流蠟骨症が15例ずつ、カムラティ・エンゲルマン症候群が11例、診断不明例が3例、骨パジェット病が2例、骨線状症、頭蓋骨幹端異形成症、骨斑紋症、硬化性骨症がそれぞれ1例ずつ報告された。

A．研究目的

骨硬化性疾患群は全身性びまん性の骨硬化をきたす疾患の総称であり、骨折や骨癒合不全、骨髄炎などの整形外科的な諸問題だけでなく、脳神経圧迫による視力障害、難聴、顔面神経麻痺などの多彩な症状を呈し、生涯にわたり医学的介入が必要となる場合がある。大理石骨病は指定難病と小児慢性特定疾病に、その他の骨硬化性疾患は小児慢性特定疾病に認定されているが、本邦における発生頻度や治療介入の現状、長期予後などのデータ収集は充分ではない。本研究は骨硬化性疾患全般に関し、患者数推定のための一次調査と、臨床疫学像を把握するための二次調査を実施して、本疾患群の患者の現状を明確にすることを目的とする。

B．研究方法

国立大学病院(58施設)、私立大学病院(87施設)

500床以上の病院(135施設)、およびその他の小児関連施設(62施設)のそれぞれ小児科、整形外科、脳神経外科および耳鼻科に対し、過去1年間の患者数の有無を調べる一次調査を実施した。つぎに、患者有りと回答した施設・診療科に対し、臨床疫学像を把握するための二次調査を実施した。(倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学医学部附属病院生命倫理委員会の承認を受けており、二次調査における調査票は本疾患群の実態把握のためのみに使用し、個人のプライバシーは厳守した。

C．研究結果

一次調査において、56の診療科から「患者有り」の返答を得た。診療科の内訳は、整形外科が36施設、小児科が8施設、脳神経外科が7施設、耳鼻科が5施設であった。それらに対し二次調査を

施したところ、33施設36診療科より回答を得た(整形外科25、小児科7、脳神経外科2、耳鼻科2)。疾患別では大理石骨病が最も多く42例、次いで濃化異骨症と流蠟骨症が15例ずつ、カムラティ・エンゲルマン症候群が11例、診断不明例が3例、骨パジェット病が2例あった。その他、骨線状症、頭蓋骨幹端異形成症、骨斑紋症、硬化性骨症がそれぞれ1例ずつ報告された。

D. 考察

大理石骨病を含む骨硬化性疾患群では、小児科、耳鼻科、脳神経外科と比較して整形外科を受診する割合がきわめて高かった。疾患としては大理石骨病が半数弱を占め最も多く、次いで濃化異骨症と流蠟骨症が多かった。ただ、流蠟骨症は臨床所見には乏しく、多くは偶発的にレントゲン検査にて診断されていた。大理石骨病や濃化異骨症では骨折や骨癒合不全を呈するものが多かった。これら一部の疾患を除き、骨硬化性疾患はきわめて稀であることが明らかとなった。

E. 結論

骨硬化性疾患群に対して全国調査を実施して、発生頻度や治療介入の現状、臨床疫学像を検討した。大理石骨病や濃化異骨症、流蠟骨症を除くと、本疾患群はきわめて稀である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表者氏名、論文タイトル名、発表誌名、巻号、ページ、出版年) 主なもの10編程度

1. Oda T, Matsushita M, Ono Y, Kitoh H, Sakai T. 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, 2018
2. 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* 36(1):300-308, 2018
3. 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
4. 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* 24(6):509-513, 2018

5. Kadono I, Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Sato K, Kako M, Ishiguro N. Changes in the range of motion of the lower limb joints during extensive tibial lengthening in achondroplasia. *J Pediatr Orthop B* 27(6):535-540, 2018
6. Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, Ogata T, Hashimoto S, Haga N. Congenital limb deficiency in Japan: A cross-sectional nationwide survey on its epidemiology. *BMC Musculoskelet Disord* 19(1):262, 2018
7. Mishima K, Kitoh H, Matsushita M, Nagata T, Kamiya Y, Ishiguro N. Extensive bone lengthening for a patient with linear morphea. *Case Rep Orthop* 2018:4535804, 2018
8. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N. Physical, mental and social problems of adolescent and adult patients with achondroplasia. *Calcif Tissue Int* 104(4):364-372, 2019
9. 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* 41(6):699-704, 2019

2. 書籍

なし

3. 学会発表 主なもの10演題程度

1. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹. 骨系統疾患の治療—現状と展望— 第91回日本整形外科学会 2018.5.24-27(神戸)
2. 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 2018.5.24-27(神戸)
3. 金子浩史、服部義、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、吉橋裕治、則竹耕治、石黒直樹. ペルテス病に対する装具療法とソルター骨盤骨切り術の比較. 第91回日本整形外科学会 2018.5.24-27(神戸)
4. Kitoh H. Transplantation of autologous culture-expanded bone marrow cells and PRP during lower limb lengthening. *Asia Pacific Stem Cells and Cartilage Repair Symposium*. 2018.6.30(Gwangju, Korea)
5. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、長田侃、石

- 黒直樹、藤原清香、芳賀信彦、北岡太一、窪田拓生、大園恵一。軟骨無形成症患者における思春期以降のQOLの検討。第36回日本骨代謝学会 2018.7.26-28(長崎)
6. 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。小児先天性疾患に合併した下腿変形に対するMAC創外固定器による矯正。第31回日本創外固定骨延長学会 2018.8.3-4(弘前)
7. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Ishiguro N, Fujiwara S, Haga N, Kitaoka T, Kubota T, Ozono K. Long-term health-related quality of life in patients with achondroplasia and hypochondroplasia. Annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2016.9.28-10.1 (Montreal)
8. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹。病態メカニズムに基づいた小児難治性骨疾患に対する治療薬開発研究。第33回日本整形外科学会基礎学術集会 2018.10.11-12(奈良)
9. 鬼頭浩史。低ホスファターゼ症―見逃すことのない治療可能な疾患―。第29回日本小児整形外科学会 2018.12.14-15(名古屋)
10. 鬼頭浩史。軟骨無形成症における成人期を見据えた小児期の治療戦略。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)
- 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