

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

成人の骨系統疾患患者の QOL 調査

研究分担者 鬼頭 浩史

軟骨無形成症 201 名、骨形成不全症 54 名、2 型コラーゲン異常症 23 名、多発性骨端異形成症（偽性軟骨無形成症を含む）8 名、骨硬化性疾患 8 名、低リン血性くる病 13 名の患者に対し、SF-36 を用いた QOL 調査を実施した。いずれの疾患でも精神機能スコアおよび社会機能スコアは国民標準値と差がなかったが、身体機能スコアは低下していた。軟骨無形成症では身長が 140cm 以上の例で身体機能スコアが上昇した。骨形成不全症では、生涯で 5 回以上の骨折を有する例で身体機能スコアが著明に低下した。その他の 4 疾患のうち、最も身体機能スコアが低値だったのは 2 型コラーゲン症で、変形性関節症や変形性脊椎症など関節機能の低下が主因と考えられた。

A．研究目的

骨系統疾患は骨格を形成する組織に先天的な異常をきたす疾患の総称で、450 種類以上の疾患があるが個々の疾患は稀少であり、発生頻度、重症度分類、疾患概念など確立されていないものが多い。また、ほとんどは有効な治療法がない難病で、対症治療がなされている。多くは先天性疾患であるため小児期より治療介入を要する場合が多いが、小児期における治療体系は十分に確立されていない。また、長期成績や成人期の QOL を検討した報告も少ない。本研究では成人の骨系統疾患患者の QOL を調査し、患者の生涯にわたる問題点を明らかにするとともに、QOL の低下に及ぼす因子を検討することを目的とする。

B．研究方法

名古屋大学整形外科などに通院歴のある骨系統疾患患者、および各種患者会（つくしの会、つくしんぼ、骨形成不全症協会など）

会員で 10 歳以上の患者を研究対象とする。対象患者に対し、郵送で QOL 調査票を用いたアンケート調査を行う。QOL 調査項目は患者主観調査として包括的健康 QOL である SF-36、EQ-5D、関節評価尺度である WOMAC とする。その他診断名、身長、体重、これまでの治療歴、医療機関への通院歴、合併症などについても調査する。名古屋大学に通院歴があるものに関してはアンケート調査のほか、下肢アライメント、下肢関節可動域を、骨延長術施行例では延長量などをカルテやレントゲンから転記する。発送後 3 ヶ月以上経っても回答が得られなかった場合は再度郵送する。アンケート調査結果を解析して成人期の骨系統疾患患者の生活実態を把握するとともに、QOL の低下に関連する因子を統計学的に検討する。（倫理面への配慮）

名古屋大学医学部生命倫理委員会にて本研究実施の可否および留意点、改善点等に関して審査を行う。被験者の人としての尊厳

を尊重するため、あらかじめ被験者およびその親権者に対し、文書により当該研究の内容を情報提供し、十分な理解と納得を得た上での自発的な同意を得る。

C．研究結果

軟骨無形成症では、身体機能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低下しており、加齢によりさらに低下した。また、脊柱管狭窄症に対する手術歴のある例で特に身体機能の低下が顕著であった。最終身長別の検討では、140 cm 未満の群では身体機能スコアが国民標準値より有意に低下するのに対し、140 cm 以上の群では国民標準値と著変なかった。骨形成不全症でも同様、身体機能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低下していた。初回骨折年齢が4歳未満の例、5回以上の骨折歴を有する例では特に身体機能スコアの低下が顕著であった。その他の4疾患のうち、2型コラーゲン症で最も身体機能スコアが低下していた。次いで、大理石骨病を含む骨硬化性疾患、低リン血症性くる病の順で身体機能が低下していた。多発性骨端異形成症では最も身体機能が保たれていたが、国民標準値と比較すると有意に低下していた。

D．考察

いずれの骨系統疾患においても、精神機能スコアおよび社会機能スコアは保たれていたにも関わらず、身体機能スコアの低下が著明であったことから、骨系統疾患においては主たる病因である運動器障害に対する治療が最も重要であることが明らかとなった。

軟骨無形成症に伴う低身長に対しては、成長ホルモンや下肢骨延長術を組み合わせる140cmの身長を目指すという明確な小児期の治療目標が確立した。思春期以降は、脊柱管狭窄症に対して早期に治療介入することが望ましい。

骨形成不全症では、小児期より積極的な薬物治療により骨密度の低下を最低限にしておくことが重要である。また弯曲肢は骨折しやすいため、髄内釘による外科的治療によりできるだけ良好な下肢アライメントを維持することが望ましい。

2型コラーゲン異常症や多発性骨端異形成症では、将来的な変形性関節症の発症を少しでも遅らせるために、成長終了時に良好な下肢アライメントが獲得できるよう、小児期より長期的な視点に立った整形外科的治療（片側骨端線抑制術や矯正骨切り術など）が要求される。

骨硬化性疾患では運動器障害だけでなく、脳神経外科的あるいは耳鼻科的な合併症による身体機能の低下が認められたため、骨硬化に伴う脳神経圧迫に対する適切な介入が必要である。

低リン血症性くる病では、成人期における疼痛や筋力低下による機能障害、すなわち骨軟化症に対する薬物治療が成人期の身体的QOLを保つために重要である。

E．結論

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では精神機能、社会機能は保たれるものの身体機能が低下する。成人期の骨系統疾患患者の問題点が明らかとなり、小児期からの有効な治療介入、治療体系確立への一助となり得るデータを供することができた。

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. 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

2. 書籍
なし

3. 学会発表 主なもの 10 演題程度

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. 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)

6. 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)

7. 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)

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. Annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2017.9.8-11 (Denver, Colorado)

9. 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)

10. 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 2018.3.10-13 (New Orleans)

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