

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

骨硬化性疾患群に対する全国調査

研究分担者 鬼頭 浩史

研究要旨

全国の大学付属病院をはじめとした 341 施設の小児科、整形外科、脳神経外科および耳鼻咽喉科にアンケートを郵送し、骨硬化性疾患群に関する全国調査を実施した。一次調査で 2017 年 4 月から 2018 年 3 月までの 1 年間に受診した患者数を調査し、二次調査では臨床症状や検査所見、治療歴などの情報を収集した。一次調査では 281 施設から回答があり、回答率は 82.4%であった。大理石骨病は 42 例の患者情報が集積され、発生率はおよそ 10 万出生につき 0.6 と推計された。大理石骨病の臨床症状は多彩であったが、骨折歴を有するものが多かった。骨硬化性疾患群では流蝟骨症が 15 例、濃化異骨症が 13 例、カムラティ・エンゲルマン病が 11 例であったが、その他の疾患はすべて 2 例以下であり、本疾患群は極めて稀であることがわかった。

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骨系統疾患の総称であり、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。

本疾患群の発生は極めて稀であり、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群に対して全国調査を実施し、発生頻度や治療介入の現状、臨床疫学像を検討し、本邦における本疾患群の現状を明確にすることを目的とする。

B．研究方法

<一次調査>

全国の大学付属病院(144 施設)、その他の

病床数 500 床以上の病院(135 施設)、および小児医療関連施設(62 施設)、計 341 施設の小児科、整形外科、脳神経外科および耳鼻咽喉科にアンケートを郵送し、調査を依頼した。調査対象期間は 2017 年 4 月から 2018 年 3 月までの 1 年間とし、期間内に受診した大理石骨病およびその他の骨硬化性疾患患者の有無および患者数を調査した。

< 二次調査 >

一次調査で大理石骨病あるいはその他の骨硬化性疾患患者「有り」と回答した施設・診療科に対して二次調査を実施し、該当患者の診断名、生年月、初診年月、身長・体重、家族歴、治療歴、臨床症状や合併症、血液・X 線・遺伝子検査所見、骨折歴、骨髄炎治療歴および最近の生活状況(移動の程度、身の回りの管理、ふだんの生活、痛み/不快感、不安/ふさぎ込み) modified Rankin Scale(mRS)による重症度評価について調査した。また、二次調査で集積した患者情報のうち、代表的な骨硬化性疾患である大理石骨病について詳細に解析し、発生頻度や治療介入の現状、臨床像、生活状況を検討した。

(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だけに使用し、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 281 施設から回答があり、回答率は 82.4%であった。患者総数は、大理石骨病が 50 例、その他の骨硬化性疾患

が 57 例集積された。二次調査では 33 施設 36 診療科より回答を得た。明らかな重複を除いた疾患別患者数は大理石骨病が 42 例、流蝸骨症が 15 例、濃化異骨症が 13 例、カムラティ・エンゲルマン病が 11 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、診断不明が 3 例であった。

大理石骨病は男性 23 例、女性 19 例で平均年齢は 26.0 歳、家族歴を 10 例で認め、3 組 6 例は同胞例であった。調査期間中の初診(新規発症)患者は 5 例であり、回答率を考慮すると発生率はおおよそ 10 万出生につき 0.6 と推計された。

臨床症状としては、貧血が 11 例(26%)、脳神経症状が 7 例(17%)、顔貌異常が 6 例(14%)、聴覚障害が 3 例(7%)報告された。-2.0SD 以下の低身長は身長に記載があった 38 例中 14 例(37%)で認めた。骨折歴は 22 例(52%) 86 骨の報告があり、5 例で偽関節治療が施行されていた。また、骨髄炎治療歴は 2 例 2 骨であった。

遺伝子検査は 16 例で実施されていた。遺伝子異常は 12 例で同定され、CLCN7 が 10 例、LRP5 が 1 例、NEMO が 1 例であった。3 例は異常なし、1 例は検査中であった。

生活状況は、移動や身の回りの管理などの普段の活動にはいくらか問題がある患者が多かった。痛みや不快感、不安やふさぎ込みを感じている患者は多くはなかった。mRS で表した重症度評価では Grade0:13 例、Grade1:11 例、Grade2:7 例、Grade3:5 例、Grade4:1 例、Grade5:3 例、Grade6:0 例であった。Grade3 以上である 9 例中 5 例で脳神経学的合併症を有していた。また、Grade5 の 3 例は高度貧血に対して臍帯血

移植治療歴があった。調査時の年齢と重症度との関連はみられなかった。

D．考察

本研究ではアンケートを依頼した施設を全国の大学付属病院、病床数500床以上の大病院、および小児医療関連施設に限定したので、小規模病院や診療所などは含まれない。しかし、骨硬化性疾患群は発生が非常に稀であることから、ある程度専門性の高い施設でのみ診療が行われている。よって調査対象とした施設以外で診療されている患者は極めて少ないことが予想され、定期受診している骨硬化性疾患群患者の大多数が網羅できたと考えられる。

本研究により、大理石骨病を含む骨硬化性疾患群はきわめて稀であることが明らかとなった。大理石骨病の発生率は過去の報告では10万出生につき0.4-0.5とされているが、本研究では10万出生につき0.6と推計され、おおむね一致した。調査対象病院で継続的にフォローアップされている患者は50例であったが、フォローアップされていない無症候例あるいは軽症例の存在も予想され、総患者数および有病率はもう少し高くなると思われる。

大理石骨病では様々な臨床像を呈していた。その臨床像は主に発症時期によって早期発症で重症の新生児型/乳児型、中等症の中間型、軽症の遅発型(成人型)の3つに分類され、新生児型/乳児型および中間型は常染色体劣性遺伝、遅発型は常染色体優性遺伝とされる。今回の調査対象例においては、詳細な発症時期は不明と言わざるをえないが、重症度や治療介入の現状も症例によって様々であった。骨折を契機に診

断されることが多いためか、骨折治療歴の多さが目立つが、発症時期としてはいわゆる遅発型とされる症例でも、脳神経学的合併症を合併している症例もみられ、脳神経学的合併症や高度貧血を合併している患者ではmRSでGrade3以上の重症度が特に高い傾向があった。生活状況の調査では身体活動でいくらか問題がある患者が多かったが、精神面で問題を感じている患者は多くはなかった。しかしこれは本研究の弱点として、アンケートは患者立脚型の調査ではなく医師主導で評価しており、患者の精神面が正確に評価できていない可能性がある。また、近年は大理石骨病の責任遺伝子が徐々に明らかになっており、遺伝子異常による分類もなされているが、今回の調査対象例においては遺伝子異常の同定例は少なかった。特徴的なX線所見および臨床像から診断可能なためと考えられる。

E．結論

骨硬化性疾患の全国調査を実施して臨床疫学像を検討した。1年間の受診者数は大理石骨病で42例と推察され最も多かったが、いずれの疾患も極めて稀であることがわかった。大理石骨病の発生率はおよそ10万人に0.6人と推計された。大理石骨病では骨折治療歴を有するものが多く、脳神経外科的合併症や高度貧血が重症化と関連している可能性がある。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

1. 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
 2. 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
 3. Haga N, Nakashima Y, Kitoh H, Kamizono J, Katagiri T, Saijo H, Tsuakamoto S, Shinoda Y, Sawada R, Nakahara Y. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Review and research activities in Japan. *Pediatr Int* 62:3-13, 2020
 4. Matsushita M, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N, Kitoh H. Impact of fracture characteristics and disease-specific complications on health-related quality of life in osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metab* 38(1):109-116, 2020
 5. Nagata T, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Kato K, Toyama M, Ogi T, Ishiguro N, Kitoh H. Severe achondroplasia due to *de novo* variants in the transmembrane domain of FGFR3 on the same allele: A case report. *Mol Genet Genomic Med* 8(3):e1148, 2020
 6. Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Nagata T, Kamiya Y, Ueda K, Kuwatsuka Y, Morikawa H, Nakai Y, Ishiguro N. Pharmacokinetics and safety after once and twice a day doses of meclizine hydrochloride administered to children with achondroplasia. *PLoS One* 15(4):e0229639, 2020
 7. Mishima K, Kitoh H, Matsushita M, Nagata T, Nishida Y, Takahashi Y, Ishiguro N. Lower limb pain following allogeneic hematological stem cell transplantation in Japanese children. *J Orthop Sci* (Epub ahead of print)
 8. Kaneko H, Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Hattori T, Noritake K, Ishiguro N, Yoshihashi Y. Comparison of surgical and nonsurgical containment methods for patients with Legg-Calvé-Perthes disease of the onset ages between 6.0 and 8.0 years: Salter osteotomy versus non-weight-bearing hip flexion-abduction brace. *J Pediatr Orthop B* (Epub ahead of print)
2. 学会発表
 1. Hiroshi Kitoh, Tadashi Hattori, Masaki Matsushita, Kenichi Mishima. Current techniques to prevent avascular necrosis in unstable

- slipped capital femoral epiphysis. 12th Combined Meeting of Asia Pacific Spine Society & Asia Pacific Paediatric Orthopaedic Society. 2019.4.4-6. (Incheon, Korea)
2. Hiroshi Kitoh. Diagnosis and treatment of a rare disease in orthopaedic clinical practice: hypophosphatasia -a treatable disease not to be missed-. 12nd Combined Meeting of Asia Pacific Spine Society & Asia Pacific Paediatric Orthopaedic Society. 2019.4.4-6. (Incheon, Korea)
 3. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、長田侃、神谷庸成、石黒直樹. 骨系統疾患における成人期以降の問題点. 第92回日本整形外科学会. 2019.5.9-12. (横浜)
 4. 鬼頭浩史. 骨形成不全症と軟骨無形成症. 第9回東北小児整形外科研究会. 2019.6.22 (盛岡)
 5. 鬼頭浩史. 骨系統疾患. 第26回日本小児整形外科学会研修会. 2019.8.31-9.1 (横浜)
 6. 鬼頭浩史. 小児科を受診しやすい小児整形外科疾患について. 第13回東海地区小児神経セミナー. 2019.9.14 (名古屋)
 7. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、長田侃、神谷庸成、石黒直樹、大野欽司. 軟骨無形成症マウスモデルにおけるMeclozineの有効性と毒性の検討. 第34回日本整形外科学会基礎学術集会. 2019.10.17-18. (横浜)
 8. 鬼頭浩史、松下雅樹、三島健一、長田侃、神谷庸成. 軟骨無形成症治療薬の開発 医師主導治験の実施. 第30回日本小児整形外科学会. 2019.11.21-23 (大阪)
 9. 澤村健太、鬼頭浩史、金子浩史、岩田浩志、北村暁子、服部義. 骨硬化性疾患群に対する全国調査結果. 第31回日本整形外科学会骨系統疾患研究会. 2019.11.23 (大阪)
 10. 鬼頭浩史. 骨系統疾患の診断入門 X線診断を中心に-. 第1回東海地区骨系統疾患研究会. 2020.1.25. (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
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし