

研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
成人の骨系統疾患患者のQOLに関する研究

平成 28 年度 総括研究報告書

研究代表者 鬼頭 浩史

平成 29 (2017) 年 5 月

研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告		
成人の骨系統疾患患者のQOLに関する研究	-----	1
鬼頭浩史		
II. 分担研究報告		
1. 多施設による骨系統疾患患者のQOLに関するアンケート調査	-----	8
三島健一		
2. 軟骨無形成症に対するアンケート調査結果	-----	14
松下雅樹 門野泉 山下暁士		
(資料) 年齢区分別SF36		
骨延長治療歴有無とSF36		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	20

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
総括研究報告書

成人の骨系統疾患患者の QOL に関する研究

研究代表者 鬼頭 浩史 名古屋大学整形外科准教授

研究要旨 骨系統疾患は先天的に骨格の形成や維持に異常をきたす疾患の総称で、個々の疾患は稀少で発生頻度や疾患概念など確立されていないものが多い。また、長期予後に関する報告は少なく、小児期における治療体系も確立されていない。本研究では種々の骨系統疾患患者にアンケート調査を行い、成人期の患者の実態を把握するとともに QOL に関連する因子を検討する。名古屋大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得て、10 歳以上の種々の骨系統疾患患者を対象として研究を開始した。軟骨無形成症では身体能力は健常人と比較して下回り、特に高齢になるにしたがって悪化するが、精神的、社会的 QOL は健常人と有意な差はなかった。

A. 研究目的

骨系統疾患は骨格を形成する組織の先天的な障害により骨格の形成・維持に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も多い。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。低身長に対しては内科的には成長ホルモン投与、外科的には骨延長術が、O 脚や X 脚などの下肢アライメント異常に対しては装具治療や矯正手術が、骨脆弱性に対しては成人における骨粗鬆症治療薬の投与などが行われているが、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 quality of life (QOL) を検討した報告もほとんどなく、小児期に行われる種々の医学的介入の長期的な効果は明らかにされていない。本研究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

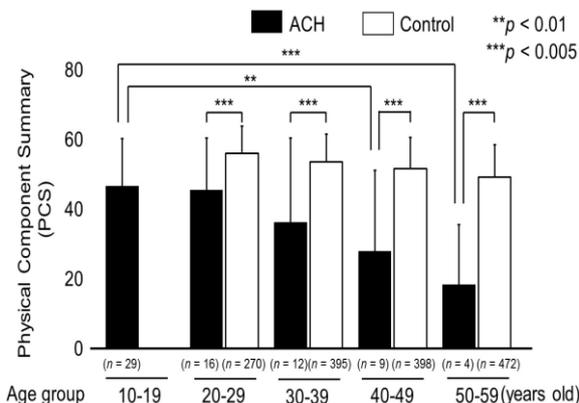
名古屋大学医学部附属病院生命倫理委員会にて本研究実施の可否および留意点に関して審査を行い、まず研究デザインおよび要件を明確にする。

名古屋大学整形外科、東京大学リハビリテーション科、大阪大学小児科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、つくしんぼの会、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。それぞれの施設の倫理委員会の承認を得たのち、研究を開始する。

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。

C. 研究結果

軟骨無形成症では患者会の協力もあり、当初の予定をはるかに上回る 181 例より回答を得た。そのうち、70 例に対して SF36 における結果を解析した。各年代群の 3 コンポーネント・サマリスコア (Physical component summary: PCS、Mental component summary: MCS、Role/Social component summary: RCS) のうち、PCS (10 歳代: 46.6、20 歳代: 45.5、30 歳代: 36.3、40 歳代: 27.9、50 歳以上: 18.3) はいずれの群においても国民標準値より低下しただけでなく、年齢とともに悪化し、40 歳代および 50 歳以上の群は 10 歳代の群と比較して有意に低下した (下図)。一方、MCS (10 歳代: 56.8、20 歳代: 51.2、30 歳代: 54.3、40 歳代: 53.2、50 歳以上: 53.6) は国民標準値とほぼ変わらなかった。RCS (10 歳代: 49.2、20 歳代: 51.8、30 歳代: 49.5、40 歳代: 51.8、50 歳以上: 43.5) は 50 歳以上の群において国民標準値より低下傾向であった。また、骨延長治療の有無別に評価すると、年齢は未治療群で 26.2 歳、治療群で 26.1 歳だった。PCS、MCS、ROS はそれぞれ未治療群では 43.0、53.2、47.0、治療群は 43.0、54.0、50.7 でいずれの項目にも有意差は認められなかった。



D. 考察

軟骨無形成症における身体能力は健常人と比較して下回り、特に高齢になるに従い著明に悪化するが、精神的・社会的 QOL は健常人とあまり変わらなかった。また、骨延長治療の有無によるスコアの違いも認められなかった。加齢に伴う身体的 QOL の低下は、脊柱管狭窄症による下肢筋力低下や疼痛に起因することが考えられる。このことから、軟骨無形成症では壮年期にできるだけ身体的 QOL を上げておくことが重要であると思われた。

本研究により、稀な骨系統疾患に対する臨床像、長期予後が明らかとなり、重症度分類を含めた疾患概念が確立することが期待される。また、成人期の QOL 低下に及ぼす因子を同定することにより、小児期からの適切な治療方針、治療体系を提示することができ、難病に対する治療水準が向上する可能性がある。

E. 結論

70 名の軟骨無形成症患者の SF36 の結果を解析した。軟骨無形成症では身体能力は各年代で国民標準値より下回り、高齢になるほど低下する傾向にあった。一方で精神的・社会的 QOL の低下は認めなかった。

F. 健康危険情報なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shibata A, Machida J, Yamaguchi S, Kimura M, Tatematsu T, Miyachi H, Matsushita M, Kitoh H, Ishiguro N, Nakayama A, Higashi Y, Shimozato

- K, Tokita Y. Characterization of novel Runx2 mutation with alanine tract expansion from Japanese cleidocranial dysplasia patient. *Mutagenesis* 31(1):61-67, 2016
2. 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
 3. Sugiura K, Ohno A, Kono M, Kitoh H, Itomi K, Akiyama M. Hyperpigmentation over the metacarpophalangeal joints the malleoli in a case of hyaline fibromatosis syndrome with ANTXR2 mutations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30(10):e44-e46, 2016
 4. 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
 5. 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
 6. Hasegawa S, Victoria T, Kayserili H, Zackai E, Nishimura G, Haga N, Nakashima Y, Miyazaki O, Kitoh H. Characteristic calcaneal ossification: an additional early radiographic finding in infants with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Ped Radiol* 46(11):1568-1572, 2016
 7. Melovitz-Vasan C, Kitoh H, Vasan N. A rare case of femoral hypoplasia (proximal focal femoral deficiency) with overlapping phenotype of mullerian duct syndrome (Mayer-Rokitansky-Hauser syndrome). *Int J Anat Res* 4(4):3312-3316, 2016
 8. 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
 9. 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
 10. Hasegawa S, Matsushita M, Mishima K, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N, Kitoh H. Chronic lateral epiphyseal separation of the

- proximal tibia causes late-onset tibia vara. *J Pediatr Orthop B* (in press)
11. 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* (accepted)
2. 学会発表
1. Kenichi Mishima, Hiroshi Kitoh, Masaki Matsushita, Hiroshi Sugiura, Sachi Hasegawa, Naoki Ishiguro. Lansoprazole regulates osteoclast formation and function. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2016.3.5-8 (Orland)
 2. Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Hiroshi Sugiura, Sachi Hasegawa, Akiko Kitamura, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Radical therapeutic strategy for foramen magnum stenosis and spinal canal stenosis in achondroplasia. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2016.3.5-8 (Orland)
 3. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、長谷川幸、杉浦洋、北村暁子. 創外固定の問題点と対策—低身長症に対する大量骨延長術において— 第 29 回日本創外固定・骨延長学会 2016.3.18-19 (金沢) シンポジウム
 4. Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita. Treatment strategies for short stature in achondroplasia. 13th International Congress of Human Genetics 2016.4.3-7 (京都) シンポジウム
 5. 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)
 6. 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)
 7. 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)
 8. 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)
 9. 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)
 10. 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
11. 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)
 12. 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)
 13. 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)
 14. 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)
 15. 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)
 16. 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)
 17. 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
 18. 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)

19. Hiroshi Kitoh. Treatment strategies for short stature in achondroplasia. 第 50 回日本小児内分泌学会・第 9 回アジア太平洋小児内分泌学会 2016.11.16-20 (東京) シンポジウム
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. 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)
21. 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
22. 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)
23. 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)
24. 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)
25. 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)
26. 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)
27. 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
28. 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)
29. 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)
- 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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

多施設による骨系統疾患患者の QOL に関するアンケート調査

研究分担者 三島 健一 名古屋大学整形外科助教

研究要旨 骨系統疾患は骨格を形成する組織の先天的な障害により種々の骨格異常をきたす疾患の総称である。比較的頻度の高い疾患においても、その長期予後や成人期における実態は把握されていない。本研究では東京大学、大阪大学および名古屋大学に通院歴のある各種骨系統疾患患者に QOL に関するアンケートを実施し、成人患者の QOL を調査した。QOL 調査項目は患者主観評価として SF-36 および EQ-5D を使用した。その他、疾患別に問診票を作成し、成人期に予想される問題点について調査した。各施設において倫理委員会の承認を得て、これまでに骨形成不全症 18 例、脊椎骨端異形成症 12 例、多発性骨端異形成症（偽性軟骨無形成症を含む）3 例、低リン血症性くる病 3 例よりアンケートを回収した。

A. 研究目的

骨系統疾患は先天的な骨格異常を呈する疾患群で、国際分類では 450 種類以上の疾患に分かれているが、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も多い。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。日本整形外科学会骨系統疾患全国登録（1990 年～2015 年）によれば、骨形成不全症が 860 例、軟骨無形成症が 796 例登録されており、これらが本邦における二大疾患であることがわかる。また、多発性骨端異形成症（179 例）、低リン血症性くる病（152 例）、先天性脊椎骨端異形成症（141 例）がこの二大疾患に次ぐ登録数となっている。本研究では軟骨無形成症、骨形成不全症、脊椎骨端異形成症、多発性骨端異形成症および低リン血症性くる病の成人患者を対象として、QOL に関するアンケート調査を実施し、患者の生涯にわたる問題点を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

名古屋大学医学部附属病院生命倫理委員会にて本研究実施の可否および留意点に関して審査を行い、まず研究デザインおよび要件を明確にする。次いで、東京大学附属病院および大阪大学附属病院の倫理委員会の承認を得る。

名古屋大学整形外科、東京大学リハビリテーション科、大阪大学小児科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、つくしんぼの会、骨形成不全友の会など）会員で 10 歳以上の患者を研究対象とし、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。また、疾患毎の問診票を作成し、それぞれの疾患に特有の問題点につき抽出する。最終的にデータを解析し、成人期における骨系統疾患患者の QOL を総括するとともに、小児期における医学的介入の意義につき考察する。

C. 研究結果

名古屋大学生命倫理委員会にてプロトコルを審議し、指摘部位の修正のち、委員会の承認を得た。名古屋大学で承認を得た資料を基に、東京大学附属病院および大阪大学附属病院にて倫理審査を実施して、それぞれの施設における承認を得た。

まず、名古屋大学で医学的管理を行っている軟骨無形成症、骨形成不全症、脊椎骨端異形成症、多発性骨端異形成症、低リン血性くる病患者に対して、郵送でアンケート調査票を送付した。また、軟骨無形成症では患者会（つくしの会、つくしんぼの会）会員にもアンケート票を送付し、その結果に関しては、別途報告した。これまでに骨形成不全症 18 例、脊椎骨端異形成症 12 例、多発性骨端異形成症（偽性軟骨無形成症を含む）3 例、低リン血性くる病 3 例より回答を得た。

骨形成不全症では、骨脆弱性に伴う移動能力の低下が最も重大な障害であることが示唆された。小児期には杖などを使用して歩行していたものも、成人期以降には車いす中心の生活になるものも散見された。一方、physical スコアの低下に比べ、mental スコアの低下は目立たない傾向にあった。脊椎骨端異形成症では、脊柱変形や下肢関節痛が QOL 低下に関連することが示唆された。下肢関節では膝や足関節に比較して、股関節痛の割合が多い傾向にあった。関節可動域制限に伴う ADL の低下の記載も認められた。多発性骨端異形成症および低リン血性くる病では回収率が悪かったため、詳細な解析は実施していない。

D. 考察

骨形成不全症では、一般的に成人期以降には骨折回数は低下するといわれている。しかし加齢とともに、歯芽形成不全や難聴など extra skeletal な問題が生じる可能性がある。本研究では、これらいわゆる合併症の頻度なども把握できる可能性がある。また、骨折や側弯症に対する治療歴なども問診しているので、本症における小児期の治療実態が明らかとなる。

脊椎骨端異形成症では早発の変形性関節症を発症することが報告されており、実際にアンケート調査により、変形性脊椎症や下肢関節症による QOL の低下が示されてきている。成人期における QOL を保つためには、早発の関節症発症をできるだけ予防するための小児期における整形外科的治療を考慮する必要があるかもしれない。

多発性骨端異形成症および低リン血性くる病に関しては回答が少ないため、次年度以降の課題となる。

E. 結論

骨形成不全症、脊椎骨端異形成症、多発性骨端異形成症、低リン血性くる病患者に対し、SF-36、EQ-5D、WOMAC を用いたアンケート調査を行い、それぞれ 18 例、12 例、3 例、3 例から回答を得た。

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. Hasegawa S, Matsushita M, Mishima K, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N, Kitoh H. Chronic lateral epiphyseal separation of the proximal tibia causes late-onset tibia vara. *J Pediatr Orthop B* (in press)
 6. 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* (accepted)
2. 学会発表
1. Kenichi Mishima, Hiroshi Kitoh, Masaki Matsushita, Hiroshi Sugiura, Sachi Hasegawa, Naoki Ishiguro. Lansoprazole regulates osteoclast formation and function. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2016.3.5-8 (Orland)
 2. Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Hiroshi Sugiura, Sachi Hasegawa, Akiko Kitamura, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Radical therapeutic strategy for foramen magnum stenosis and spinal canal stenosis in achondroplasia. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2016.3.5-8 (Orland)
 3. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、長谷川幸、杉浦洋、北村暁子. 創外固定の問題点と対策—低身長症に対する大量骨延長術において— 第29回日本創外固定・骨延長学会 2016.3.18-19 (金沢) シンポジウム
 4. Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita. Treatment strategies for short stature in achondroplasia. 13th International Congress of Human Genetics 2016.4.3-7 (京都) シンポジウム
 5. 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)
6. 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)
 7. 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)
 8. 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)
 9. 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)
 10. 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
 11. 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)
 12. 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)
 13. 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)
 14. 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)
 15. 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)
16. 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)
 17. 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
 18. 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)
 19. 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)
 20. 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
 21. 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)
 22. 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)
 23. 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)
 24. 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)
 25. 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)
 26. 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

27. 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)

28. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K,
Sugiura H, Hasegawa S, Kitamura
A, Ishiguro N, Ohno K. Clinically
feasible dose of meclizine promotes
bone growth in mouse model with
achondroplasia. Annual meeting of
Orthopaedic Research Society
2017.3.19-22 (San Diego)

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

軟骨無形成症に対するアンケート調査結果

研究分担者 松下 雅樹 名古屋大学整形外科病院助教
研究分担者 門野 泉 名古屋大学リハビリテーション部病院助教
研究分担者 山下 暁士 名古屋大学メディカル I Tセンター病院助教

研究要旨 軟骨無形成症は、低身長や四肢の変形を主訴に小児期には医療機関を受診され治療を受けることはあるが、成長終了後の長期成績や生活の質を検討した報告はない。本研究では成長終了後の軟骨無形成症患者の生活の質をアンケートにより検討した。70名の軟骨無(低)形成症患者からSF-36により調査した。軟骨無形成症における身体能力は健常人と比較して下回り特に高齢になるに従い著明に悪化する一方、精神的・社会的QOLは健常人とあまり変わらないことが分かった。

A. 研究目的

骨系統疾患は、骨、軟骨、靭帯など骨格を形成する組織の成長・発達・分化の障害により、骨格の形成・維持に異常をきたす疾患の総称である。軟骨無形成症や骨形成不全症が代表的な疾患であるが、300種類以上の疾患が知られている(Am J Med Genet A. 2015)。骨系統疾患の大部分が、有効な治療法がない難病で、低身長に対して内科的には成長ホルモン投与、外科的には骨延長術が行われている(Bone Joint J. 2014)。また、0脚やX脚などの下肢のアライメント異常に対しては成長軟骨抑制術、または骨切り術が行われている。骨系統疾患における痛みと活動機能を評価した研究は報告されているが(Clin Genet. 2013)、治療後の長期成績やquality of life (QOL)を検討した報告はほとんどない。

本研究では骨系統疾患患者における骨延長術およびアライメント矯正術後のQOL評価を年齢別・疾患別に行い、非治療群と比較することで、成長期に整形外科の治療を

施行した骨系統疾患患者のQOLを明らかにする。

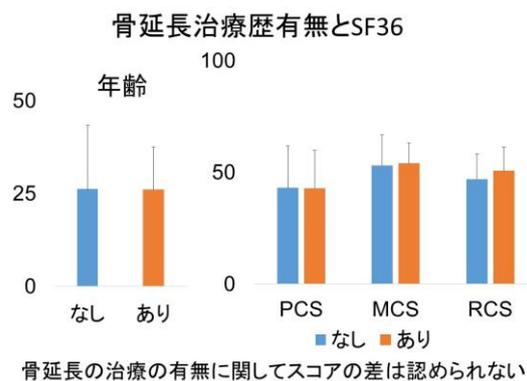
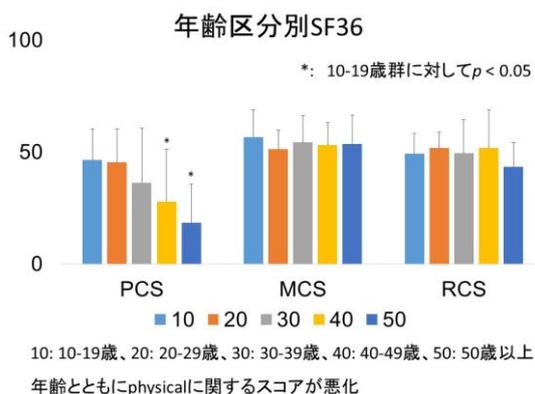
B. 研究方法

名古屋大学整形外科、大阪大学小児科、東京大学リハビリテーション科の共同研究機関でフォローしている軟骨無(低)形成症患者および患者会(つくしの会、つくしんぼ)会員の10歳以上の患者とし、QOL調査票を用いた調査を郵送により行った。患者主観調査として、包括的健康QOLであるSF-36 ver. 2.0日本語版、EQ-5Dを用いた。また、身長、体重、成長ホルモン投与期間、骨延長治療期間と延長量、アライメント矯正の治療歴についても問診した。さらに、患者QOLは患者背景が影響することも予測されるため、家族背景、就業、既往歴についても調査項目とした。

C. 研究結果

アンケートは患者会事務局より発送し1ヶ月以内に回答が得られた70人を調査した。各年代群の3コンポーネント・サマリ

スコア (Physical component summary: PCS、Mental component summary : MCS、Role/Social component summary : RCS)のうち、PCS (10 歳代 : 46.6、20 歳代 : 45.5、30 歳代 : 36.3、40 歳代 : 27.9、50 歳以上 : 18.3) はいずれの群においても国民標準値より低下しただけでなく、年齢とともに悪化し、40 歳代および 50 歳以上の群は 10 歳代の群と比較して有意に低下した。一方、MCS (10 歳代 : 56.8、20 歳代 : 51.2、30 歳代 : 54.3、40 歳代 : 53.2、50 歳以上 : 53.6) は国民標準値とほぼ変わらなかった。RCS (10 歳代 : 49.2、20 歳代 : 51.8、30 歳代 : 49.5、40 歳代 : 51.8、50 歳以上 : 43.5) は 50 歳以上の群において国民標準値より低下傾向であった。また、骨延長治療の有無別に評価すると、年齢は未治療群で 26.2 歳、治療群で 26.1 歳だった。PCS、MCS、RCS はそれぞれ未治療群では 43.0、53.2、47.0、治療群は 43.0、54.0、50.7 でいずれの項目にも有意差は認められなかった。



D. 考察

軟骨無形成症における身体能力は健常人と比較して下回り特に高齢になるに従い著名に悪化するが、精神的・社会的 QOL は健常人とあまり変わらなかった。しかし、50 歳以上の群においては成長ホルモンや骨延長術の治療歴はほとんどないため、年齢による身体能力の低下は年代別による治療方法の変遷を反映している可能性がある。

また、骨延長治療の有無によるスコアの違いは認められなかった。しかし、今回の検討では n が少なく年代別に分けて骨延長治療効果を検討することは困難であり、骨延長群、未治療群いずれも平均 26 歳と若年であるため差が認められなかった可能性がある。また今回の検討では、骨延長を行なった骨の数、延長量、治療期間を考慮しなかった。

今後は症例数を増やし、成人後軟骨無形成症患者の QOL に与える因子を解析し、今後の治療法について検討していきたい。

E. 結論

軟骨無形成症における身体能力は健常人と比較して下回り特に高齢になるに従い著名に悪化するが、精神的・社会的 QOL は健常人とあまり変わらない。また、本研究に

おいては骨延長治療の有無によるスコアの
違いは認められなかったため、今後は解析
症例数を増やし年代別に分けて治療効果を
検討する必要がある。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shibata A, Machida J, Yamaguchi S, Kimura M, Tatematsu T, Miyachi H, Matsushita M, Kitoh H, Ishiguro N, Nakayama A, Higashi Y, Shimosato K, Tokita Y. Characterization of novel Runx2 mutation with alanine tract expansion from Japanese cleidocranial dysplasia patient. *Mutagenesis* 31(1):61-67, 2016
2. 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
3. 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
4. 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

5. 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
6. 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
7. Hasegawa S, Matsushita M, Mishima K, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N, Kitoh H. Chronic lateral epiphyseal separation of the proximal tibia causes late-onset tibia vara. *J Pediatr Orthop B* (in press)
8. 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* (accepted)

2. 学会発表

1. Kenichi Mishima, Hiroshi Kitoh,

- Masaki Matsushita, Hiroshi Sugiura, Sachi Hasegawa, Naoki Ishiguro. Lansoprazole regulates osteoclast formation and function. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2016.3.5-8 (Orland)
2. Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Hiroshi Sugiura, Sachi Hasegawa, Akiko Kitamura, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Radical therapeutic strategy for foramen magnum stenosis and spinal canal stenosis in achondroplasia. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2016.3.5-8 (Orland)
 3. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、長谷川幸、杉浦洋、北村暁子. 創外固定の問題点と対策—低身長症に対する大量骨延長術において— 第 29 回日本創外固定・骨延長学会 2016.3.18-19 (金沢) シンポジウム
 4. Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita. Treatment strategies for short stature in achondroplasia. 13th International Congress of Human Genetics 2016.4.3-7 (京都) シンポジウム
 5. 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)
 6. 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)
 7. 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)
 8. 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)
 9. 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)
 10. 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
 11. 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)
 12. 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)
13. 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)
 14. 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)
 15. 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)
 16. 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)
 17. 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
 18. 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)
 19. 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)
 20. 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
 21. 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-pnset 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)
22. 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)
23. 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)
24. 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)
25. 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)
26. 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
27. 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)
- 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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
鬼頭浩史	FGFR3グループ概説	土屋弘行 紺野慎一 田中康仁 田中栄 松田秀一	今日の整形外科治療指針第7版	株式会社 医学書院	東京都	2016年	231-232
鬼頭浩史	軟骨無形成症	土屋弘行 紺野慎一 田中康仁 田中栄 松田秀一	今日の整形外科治療指針第7版	株式会社 医学書院	東京都	2016年	232-233
鬼頭浩史	軟骨低形成症	土屋弘行 紺野慎一 田中康仁 田中栄 松田秀一	今日の整形外科治療指針第7版	株式会社 医学書院	東京都	2016年	233-234
鬼頭浩史	濃化異骨症	土屋弘行 紺野慎一 田中康仁 田中栄 松田秀一	今日の整形外科治療指針第7版	株式会社 医学書院	東京都	2016年	252-253
鬼頭浩史	彎曲骨異形成症概説	土屋弘行 紺野慎一 田中康仁 田中栄 松田秀一	今日の整形外科治療指針第7版	株式会社 医学書院	東京都	2016年	249-250
鬼頭浩史	培養骨髄細胞移植による骨延長術	土屋弘行 紺野慎一 田中康仁 田中栄 松田秀一	今日の整形外科治療指針第7版	株式会社 医学書院	東京都	2016年	242
鬼頭浩史	画像診断のピットフォール	日本小児整形外科学会 教育研修委員会	小児整形外科テキスト改訂第2版	株式会社 メジカルビュー社	東京都	2016年	58-63

大藪恵一	大理石骨病	土屋弘行 紺野慎一 田中康仁 田中栄 松田秀一	今日の整形外 科治療指針第 7版	株式会社 医学書院	東京都	2016年	251
大藪恵一	骨形成不全症に対 して骨粗鬆症治療 を投与する場合の 注意点は？	竹内靖博	CQで学ぶ骨 粗鬆症治療薬 の安全対策	株式会社 医薬ジャーナル社	大阪府	2016年	129-133
芳賀信彦	骨系統疾患の臨床 診断	土屋弘行 紺野慎一 田中康仁 田中栄 松田秀一	今日の整形外 科治療指針第 7版	株式会社 医学書院	東京都	2016年	220-222
芳賀信彦	骨系統疾患国際命 名・分類2010	土屋弘行 紺野慎一 田中康仁 田中栄 松田秀一	今日の整形外 科治療指針第 7版	株式会社 医学書院	東京都	2016年	222-225
芳賀信彦	Pyle病	土屋弘行 紺野慎一 田中康仁 田中栄 松田秀一	今日の整形外 科治療指針第 7版	株式会社 医学書院	東京都	2016年	255-256
芳賀信彦	FGFR3異常症（軟 骨無形成症、軟骨 低形成症、タナト フォリック骨異形 成症）	日本小児整 形外科学会 教育研修委 員会	小児整形外科 テキスト改訂 第2版	株式会社 メジカル ビュー社	東京都	2016年	246-251
芳賀信彦	II型コラーゲン異 常症（先天性脊椎 骨端異形成症、Kn iest骨異形成症、S tickler症候群1 型）.	日本小児整 形外科学会 教育研修委 員会	小児整形外科 テキスト改訂 第2版	株式会社 メジカル ビュー社	東京都	2016年	262-265
芳賀信彦	先天性骨系統疾患	井樋栄二 吉川秀樹 津村弘	標準整形外科 科学第13版	株式会社 医学書院	東京都	2017年	291-306
芳賀信彦	先天異常症候群	井樋栄二 吉川秀樹 津村弘	標準整形外科 科学第13版	株式会社 医学書院	東京都	2017年	307-316
芳賀信彦	障害者スポーツ	井樋栄二 吉川秀樹 津村弘	標準整形外科 科学第13版	株式会社 医学書院	東京都	2017年	889-893

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shibata A, Machida J, Yamaguchi S, Kimura M, Tatematsu T, Miyachi H, Matsushita M, Kitoh H, Ishiguro N, Nakayama A, Higashi Y, Shimozato K, Tokita Y.	Characterization of novel Runx2 mutation with alanine tract expansion from Japanese cleidocranial dysplasia patient.	Mutagenesis	31 (1)	61-67	2016年
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.	Biochemical and Biophysical Research Communications	470 (2)	356-361	2016年
Sugiura K, Ohno A, Kono M, Kitoh H, Itomi K, Akiyama M.	Hyperpigmentation over the metacarpophalangeal joints the malleoli in a case of hyaline fibromatosis syndrome with ANTXR2 mutations.	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	30 (10)	44-46	2016年
Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Kadono I, Sugiura H, Hasegawa S, Nishida Y, Ishiguro N.	Low bone mineral density in achondroplasia and hypochondroplasia.	Pediatrics International	58(8)	705-708	2016年
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)	3787	2016年
Hasegawa S, Victoria T, Kayserili H, Zackai E, Nishimura G, Haga N, Nakashima Y, Miyazaki O, Kitoh H.	Characteristic calcaneal ossification: an additional early radiographic finding in infants with fibrodysplasia ossificans progressiva.	Pediatric Radiology	46 (11)	1568-1572	2016年

Melovitz-Vasan C, Kitoh H, Vasan N.	A rare case of femoral hypoplasia (proximal focal femoral deficiency) with overlapping phenotype of mullerian duct syndrome (Mayer-Rokitansky-Hauser syndrome).	International Journal of Anatomy and Research	4 (4)	3312-3316	2016年
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.	Journal of Neurosurgery: Pediatrics	19 (1)	91-95	2017年
Kohno Y, Nakashima Y, Kitano T, Irie T, Kitano 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.	Journal of Orthopaedic Science	22 (1)	112-115	2017年
Hasegawa S, Matsushita M, Mishima K, Sugiyama H, Kitamura A, Ishiguro N, Kitoh H.	Chronic lateral epiphyseal separation of the proximal tibia causes late-onset tibial vara.	Journal of Pediatric Orthopaedics B			in press
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			accepted
Hayashi K, Inoue T, Nagaya M, Ito S, Nakajima H, Hattori K, Kadono I, Yokoi K, Nishida Y.	Combination Treatment of Perioperative Rehabilitation and Psychoeducation Undergoing Thoracic Surgery.	Hindawi Case Reports in Medicine	2017	1-6	2017年
Hayashi K, Nishiwaki K, Kakomori M, Suzuki K, Hattori K, Sato K, Kadono I, Nishida Y.	Combination of Continuous Epidural Block and Rehabilitation in a Case of Complex Regional Pain Syndrome.	Journal of Niigata Medical School	83 (6)	262-267	2016年

Kazuhiro Hayashi, Yukihiro Yokoyama, Hiroki Nakajima, Masato Nagino, Takayuki Inoue, Motoki Nagaya, Keiko Hattori, Izumi Kadono, Satoru Ito, Yoshihiro Nishida.	Preoperative 6-minute walk distance accurately predicts postoperative complication rates after operations for hepato-pancreato-biliary cancer.	Surgery	161 (2)	525-532	2017年
Ishizuka S, Sakai T, Hiraiwa H, Hamada T, Warten K, Ono Y, Nakashima M, Matsukawa T, Oda T, Takamatsu A, Yamashita S, Ishiguro N	Hypoxia-inducible factor-2 α induces expression of type X collagen and matrix metalloproteinases 13 in osteoarthritic meniscal cells	Inflammation Research	65 (6)	439-448	2016年
Okazaki Y, Kitajima H, Mochizuki N, Kitaoka T, Michigami T, Ozono K.	Lethal hypophosphatasia successfully treated with enzyme replacement from day 1 after birth.	European Journal of Pediatrics	175	433-437	2016年
Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thatcher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal M.Z, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio Linda A, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Senech A, Idris H, W, Bhatia V, Fluck J, Goldberg G, Säwendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyyppönen E, Odewole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Högl W.	Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets.	The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	101 (2)	394-415	2016年

Wang W, Song MH, Miura K, Fujiwara M, Nawa N, Ohata Y, Kitaoka T, Kubota T, Namba N, Jin DK, Kim OH, Ozono K, Cho TJ.	Acromesomelic dysplasia, type Maroteaux caused by novel loss-of-function mutations of the NPR2 gene: Three case reports.	American Journal of Medical Genetics Part A	170A (2)	426-434	2016年
Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, Thompson DD, Bishop N, Hofmann C.	Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia.	The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	101 (1)	334-342	2016年
Fujiwara M, Kubota T, Wang W, Ohata Y, Miura K, Kitaoka T, Okuzaki D, Namba N, Michigami T, Kitabatake Y, Ozono K.	Successful induction of sclerostin in human-derived fibroblasts by 4 transcription factors and regulation by parathyroid hormone, hypozia, and prostaglandin E2.	Bone	85	91-98	2016年
Kubota T, Wang W, Miura K, Nakayama H, Yamamoto K, Fujiwara M, Ohata Y, Tachibana M, Kitaoka T, Takakuwa S, Miyoshi Y, Namba N, Ozono K.	Serum NT-proCNP levels increased after initiation of GH treatment in patients with achondroplasia/hypochondroplasia.	Clinical endocrinology (Oxford)	84 (6)	845-850	2016年
Kawai M, Kinoshita S, Ozono K, Michigami T.	Inorganic phosphate activates the AKT/mTORC1 pathway and shortens the lifespan of an a-Klotho-deficient mice.	Journal of the American Society of Nephrology	27 (9)	2810-2824	2016年
Bishop N, Munns CF, Ozono K.	Transformative therapy in hypophosphatasia.	Archives of Disease in Childhood	101 (6)	514-515	2016年

Banno K, Omori S, Hirata K, Nawa N, Nakagawa N, Nishimura K, Ohtaka M, Nakanishi M, Sakuma T, Yamamoto T, Toki T, Ito E, Yamamoto T, Kokubu C, Takeda J, Taniguchi H, Arahori H, Wada K, Kitabatake Y, Ozono K.	Systematic Cellular Disease Models Reveal Synergistic Interaction of Trisomy 21 and GATA1 Mutations in Hematopoietic Abnormalities.	Cell Reports	15 (6)	1228-1241	2016年
Ono E, Ariga M, Oshima S, Hayakawa M, Imai M, Ochiai Y, Mochizuki H, Namba N, Ozono K,	Miyata I. Three novel mutations of the MCT8 (SLC16A2) gene: individual and temporal variations of endocrinological and radiological features.	Clinical Pediatric Endocrinology	25 (2)	23-35	2016年
Miyoshi Y, Yoriyoshi T, Horikawa R, Takahashi I, Nagasaki K, Ishiguro H, Fujiwara I, Ito J, Oba M, Kawamoto H, Fujisaki H, Kato M, Shimizu C, Kato T, Matsumoto K, Sago H, Takimoto T, Okada H, Suzuki N, Yokoya S, Ogata T, Ozono K.	Gonadal function, fertility, and reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients: a national survey of Japanese pediatric endocrinologists.	Clinical Pediatric Endocrinology	25 (2)	45-57	2016年
Yamamoto K, Namba N, Kubota T, Usui T, Takahashi K, Kitaoka T, Fujiw	Pheochromocytoma complicated by cyanotic congenital heart disease: a case report.	Clinical Pediatric Endocrinology	25 (2)	59-65	2016年

Ishida H, Saba R, Kokkinopoulos I, Hashimoto M, Yamaguchi O, Nowotzsch S, Shiraishi M, Ruchaya P, Miller D, Harmer S, Poliandri A, Kogaki S, Sakata Y, Dunkel L, Tinker A, Hadjantonakis AK, Sawa Y, Sasaki H, Ozono K, Suzuki K, Yashiro K.	GFRA2 Identifies Cardiac Progenitors and Mediates Cardiomyocyte Differentiation in a RET-Independent Signaling Pathway.	Cell Reports	16 (4)	1026-1038	2016年
Nawa N, Ishida H, Katsuragi S, Baden H, Takahashi K, Higashino R, Torigoe F, Mihara S, Narita J, Miura K, Nakamura K, Kogaki S, Ozono K.	Constitutively active form of natriuretic peptide receptor 2 ameliorates experimental pulmonary arterial hypertension.	Molecular Therapy - Methods & Clinical Development	3	16044	2016年
Okawa R, Iijima O, Kishino M, Okawa H, Toyosawa S, Sugano-Tajima H, Shimada T, Okada T, Ozono K, Ooshima T, Nakano K.	Gene therapy improves dental manifestations in hypophosphatasia model mice.	Journal of Periodontal Research		[Epub ahead of print]	2016年
Nishino J, Yamazaki M, Kawai M, Tachikawa K, Yamamoto K, Miyagawa K, Kogo M, Ozono K, Michigami T.	Extracellular Phosphate Induces the Expression of Dentin Matrix Protein 1 through the FGF Receptor in Osteoblasts.	Journal of Cellular Biochemistry		[Epub ahead of print]	2016年
Miyoshi Y, Yasuda K, Tachibana M, Yoshida H, Miyahara E, Miyamura T, Hashii Y, Hashimoto K, Kimura T, Ozono K.	Longitudinal observation of serum anti-Müllerian hormone in three girls after cancer treatment.	Clinical Pediatric Endocrinology	25 (4)	119-126	2016年
Kimura T, Yamashita A, Ozono K, Tsumaki N.	Limited immunogenicity of human induced pluripotent stem cell-derived cartilages.	Tissue Engineering Part A	22 (23-24)	1367-1375	2016年

Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, Inoue D, Yamauchi M, Minagawa M, Michigami T, Takeuchi Y, Matsumoto T, Sugimoto T	Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert panel supported by the Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society [Opinion].	Journal of Bone and Mineral Metabolism		[Epub ahead of print]	2016年
Goto M, Hagan N, Yokota K, Takamizawa K, Takakedani H	A successful physiotherapy management case of a patient with acquired hemophilia A prior to factor VIII inhibitor eradication.	Haemophilia	22 (3)	228-231	2016年
Nakahara Y, Yasunaga H, Inokuchi H, Ogata N, Horiguchi H, Matsuda S, Fushimi K, Hagan N	Mortality-reducing effect of rehabilitation for COPD: observational propensity-matched cohort study using a Nationwide Database.	Respiratory Care	61 (11)	1497-1504	2016年
Yozu A, Sumitani M, Shin M, Ishi K, Osumi M, Katsuhira J, Chiba R, Hagan N	Effect of spinal cord stimulation on gait in a patient with thalamic pain.	Case Reports in Neurological Medicine		doi:10.1155/2016/8730984	2016年
Nishimura G*, Nakajima M, Takikawa K, Hagan N, Ikegawa S	Distinctive skeletal phenotype in high bone mass osteogenesis imperfecta due to a COL1A2 cleavage site mutation.	American Journal of Medical Genetics Part A	170 (8)	2212-2214	2016年
Yozu A, Hamada M, Sasaki T, Tokushige S, Tsuji S, Hagan N	Development of a novel system to quantify the spatial-temporal parameters for crutch-assisted quadrupedal gait.	Advanced robotics		doi: 10.1080/01691864.2016.1244489	2016年
Amao R, Imamura T, Nakahara Y, Kinoshita O, Yamauchi H, Ono M, Hagan N	Reversible motor paralysis and early cardiac rehabilitation in patients with advanced heart failure receiving left ventricular assist device therapy.	International Heart Journal	57 (6)	766-768	2016年

Amao R, Imamura T, Sawada Y, Endo S, Ozaki S, Okamura K, Masuzawa A, Takaoka T, Hirata Y, Shindo T, Ono M, Haga N	Experiences with Aggressive Cardiac Rehabilitation in Pediatric Patients Receiving Mechanical Circulatory Supports.	International Heart Journal	57 (6)	769-772	2016年
Goto M*, Takedani H, Yokota K, Haga N	Strategies to encourage physical activity in patients with hemophilia to improve quality of life.	Journal of Blood Medicine	7	85-98	2016年