

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 29 年度 総括研究報告書

研究代表者 鬼頭 浩史

平成 30 (2018) 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 (市民公開講座「低身長について」の開催) 鬼頭浩史	-----	1
II . 分担研究報告		
1 . 軟骨無(低)形成症に対するアンケート調査 松下雅樹 大園恵一 門野泉	-----	7
2 . 骨形成不全症に対するアンケート調査 三島健一	-----	16
3 . 名古屋大学整形外科小児グループ市民公開講座 (平成30年2月17日)の報告 松下雅樹	-----	22
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	26

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
(市民公開講座「低身長について」の開催)

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 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の 10 歳以上の患者に対し、SF-32 を中心とした QOL 調査を実施した。各疾患の結果を統計学的に解析し、特に低身長に注目して成人期の問題点、重症化の危険因子、QOL 低下に関連する因子、小児期の治療介入目標などにつき検討した。解析結果に基づいて、低身長に関する市民公開講座を開催して低身長に至る要因、低身長患者の QOL や ADL、および低身長患者の実際の生活などを討論した。

A . 研究目的

骨系統疾患は骨格を形成する組織の障害により、骨格の形成・維持に異常をきたす疾患の総称である。国際分類では 42 グループ、436 疾患に分類されており、個々の疾患の発生頻度は稀であるが、全体としては 5,000 出生に 1 人程度発症する。分子生物学の飛躍的な進歩により、360 以上の疾患ですでに病因遺伝子が同定されている。日本整形外科学会骨系統疾患登録(1990 年～2016 年)によると、骨形成不全症と軟骨無形成症が全体の約 1/4 を占めている。

骨系統疾患は骨格以外にも種々の症状を呈することが多いので、小児期よりさまざまな医学的介入がなされる。しかし、成人期以降の長期成績や健康関連 QOL を検討した報告は少ないため、小児期に行われる治療の有効性は十分に評価されていない。本研究では比較的頻度の高い骨形成不全症、軟骨無形成症、II 型コラーゲン異常症、多発性骨端異形成症、低リン血症性くる病などの患者において、成人期の QOL を調査し

て長期予後を明らかにするとともに、小児期における治療介入のガイドとなる知見を蓄積することを目的とする。また、調査結果を広く国民に発信し、骨系統疾患に関する認識を広めるとともに、今後の難病医療行政に貢献しうるデータを提供する。

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に受診歴のある患者、および各種患者会に登録されている 10 歳以上の各種骨系統疾患患者に対し、SF-36 (MOS Short-Form 36-Item Health Survey) ver.2.0 日本語版を用いて健康関連 QOL に関してアンケート調査を実施した。このうち、最も回答が多かった(201 名)軟骨無形成症に関して、身体機能、精神機能、社会機能スコアを算出し、長期予後を検討するとともに、重症化の危険因子、予後予測因子につき統計学的に検討した。

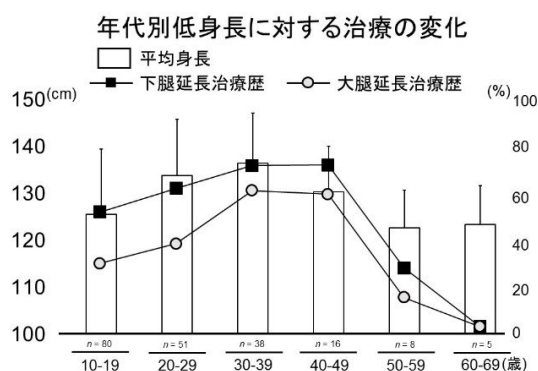
調査結果を公開する目的で、一般市民を対象とした公開講座を企画し、軟骨無形成

症の主症状である低身長に焦点を絞って検討する会を計画した。

C. 研究結果

身体機能スコアは加齢により低下し、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。日常生活で困っている症状のうち 50 歳以上で多かったものは腰痛、下肢痛、下肢のしびれや筋力低下が挙げられた。これらの症状は主に脊柱管狭窄症に起因するものと考えられた。また、脊椎手術歴の割合は年齢とともに増加したため、加齢に伴う脊柱管狭窄症の増悪が身体機能スコア低下の主因であると考えられた。

一方、年代別平均身長は 30 歳代から 60 歳代にかけて低下していた。骨延長手術は主に 10 歳代で行なわれるため、骨延長手術歴の割合は 10 歳代から 20 歳代にかけて増加した(下図)。また、骨延長は約 30 年前に始まった治療法であることから、手術歴は 50 歳代以降急激に減少した。最終身長が 140cm を越えた群では有意に身体機能スコアが上昇したことから、最終身長 140cm を目指して小児期より治療を行う必要がある。



精神機能および役割・社会機能スコアはいずれの疾患も国民標準値より下回ることはなかった。

運転免許は 20 歳以上の 73% で取得していたが、改造車が必要な症例も散見した。症例数が少ないため統計学的な有意差は認めなかったが、上腕骨延長は身体機能スコアを改善させる傾向があった。小中学校で支援学級、養護学校に通学していたものはそれぞれ 3.5%、3.1% で、大多数は普通学級であった。最終学歴は高卒が 45%、専門学校か短大卒、大学卒がそれぞれ 25%、24% であった。既婚者は少なかった。

平成 30 年 2 月 17 日に市民公開講座「低身長について」を名古屋で開催した。参加募集 50 名のところ 67 名が参加した。まず、身長が伸びるメカニズムや、低身長症に対する治療法などにつき概略し、その後、今回のアンケート調査の結果を報告した。最後に、軟骨無形成症患者代表がご自身の体験談(成長ホルモン治療、下肢骨延長手術、幼稚園から大学までの学校生活、日常生活の工夫など)について報告し、活発な質疑応答を行った。また、市民公開講座の詳細は、名古屋大学整形外科ホームページに掲載するとともに、患者会(つくしの会およびつくしんぼ)には電子データを提供してフィードバックした。

D. 考察

軟骨無形成症は最も頻度の高い四肢短縮型低身長をきたす疾患で、成人の最終身長は 120~130cm である。骨伸長の抑制因子である線維芽細胞増殖因子受容体 3 (FGFR3) の機能亢進型変異により発症する。低身長だけでなく、大後頭孔狭窄や脊柱管狭窄に起因する脊髄症や、中耳炎、鼻炎、上気道の閉塞などの合併症を伴いやすい。これら合併症は、骨の長軸方向への伸長が抑制さ

れていることに起因するため、FGFR3 を抑制する根本的な治療法の開発が待たれるが、現状では対症的な薬物治療や整形外科的手術が標準治療となっている。

今回の調査で、身長に関しては 140cm を境にして身体機能が上昇したため、最終身長 140cm を目指すという明確な小児期の治療目標が確立された。この目標を達成するためには成長ホルモン治療に加えて、男性では下腿骨延長術が、女性では下腿骨延長術、大腿骨延長術が必要となる。また、耳鼻科的な合併症よりも脊髄症が加齢に伴って発症することにより QOL が低下したため、成人期以降は脊柱管狭窄症など随伴する脊髄症状に特に留意する必要性が明らかとなった。

市民公開講座では、アンケート結果を報告だけでなく、双方向型の議論により実際の患者の生活上の問題点、工夫点などを共有することができた。軟骨無形成症における成人期以降の実態や問題点が明らかとなり、小児期からの適切な治療介入やフォローアップの仕方が明確になったことから、難病の治療技術水準の向上に寄与するデータを蓄積できた。

E . 結論

軟骨無形成症では最終身長 140cm 以上を目指して小児期の治療計画を立案する。成人期以降は、脊柱管狭窄症に伴う脊髄症に特に留意してフォローアップする。

F . 健康危険情報 なし

G . 研究発表

1. 論文発表

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
 11. 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 日本小児整形外科学会雑誌26(1):120-124, 2017
 12. 鬼頭浩史. 大理石骨病の診断と治療. 新薬と臨床 66:1082-1085, 2017
 13. 小崎慶介、北野利夫、鬼頭浩史、中島康晴、北中幸子、室月淳、西村玄、芳賀信彦. 2015年版骨系統疾患国際分類の和訳. 日本整形外科学会雑誌 91:462-502, 2017
 14. 鬼頭浩史. 小児難治性運動器疾患に対する治療の現状と将来の展望. *Bone Joint Nerve* 7:563-567, 2017
- ## 2. 学会発表
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. Hiroshi Kaneko, Tadashi Hattori, Koji Iwata, Masaki Matsushita, Hiroki Furuhashi,

- Hiroshi Kitoh. Disappearance of soft tissue interposition after gradual reduction using overhead traction in late-presenting DDH. A prospective comparative study on serial MRIs between pre-walking and walking children. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
6. Hiroshi Kaneko, Hiroshi Kitoh, Masaki Matsushita, Hiroki Furuhashi, Tadashi Hattori. Secondary spherical remodeling from the healed stage to skeletal maturity in Legg-Calvé-Perthes Disease treated with Salter innominate osteotomy. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
 7. Hiroki Furuhashi, Hiroshi Kaneko, Koji Iwata, Tadashi Hattori, Hiroshi Kitoh. Salter innominate osteotomy for DDH in childhood does not predispose to anterior over-coverage and posterior under-coverage in adulthood. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
 8. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、石黒直樹. SF-36 を用いた軟骨無形成症患者のQOLに関する調査. 第90回日本整形外科学会 2017.5.17-21 (仙台)
 9. 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)
 10. 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)
 11. 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. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
 12. Osawa Y, Matsushita M, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral ossification in mouse model of distraction osteogenesis. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
 13. 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)
 14. 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)**
 15. 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)
16. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、北村暁子、長田侃、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. Meclozine 投与による軟骨無形成症モデルマウスにおける骨伸長と骨質の検討. 第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会 2017.10.26-27 (那覇)
17. 鬼頭浩史、石黒直樹. 培養骨髄細胞と多血小板血漿の移植を併用した下肢骨延長術. 第 11 回骨軟骨フロンティア 2017.11.11(東京)
18. 鬼頭浩史. 小児整形外科領域における骨系統疾患. 第 10 回胎児骨系統疾患フォーラム学術講演会 2017.11.25(東京)
19. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹. 骨髄間葉系幹細胞と PRP を用いた骨延長術. 第 2 回 JAPSAM 幹細胞研究会. 2017.12.2(名古屋)
20. 金子浩史、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、服部義. ペルテス病に対するソルター骨盤骨切り術の骨成熟時成績. 第 28 回日本小児整形外科学会 2017.12.7-8(東京)
21. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、門野泉、北村暁子、長田侃、西田佳弘、石黒直樹. 脚長差に伴う機能性側弯の特徴. 第 28 回日本小児整形外科学会 2017.12.7-8(東京)
22. 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. 第 28 回日本小児整形外科学会 2017.12.7-8(東京)
23. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、門野泉、長田侃、西田佳弘、石黒直樹. 脚長差に伴う機能的側弯の特徴. 第 33 回東海小児整形外科懇話会 2018.2.10(名古屋)
24. 長田侃、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹. 先天性下腿偽関節症に対し早期髓内釘固定を施行した 1 例. 第 33 回東海小児整形外科懇話会 2018.2.10(名古屋)
25. 大倉俊昭、松下雅樹、三島健一、関泰輔、石黒直樹、鬼頭浩史. FGFR3 は変形性関節症マウスモデルにおける軟骨下骨の骨硬化を抑制する. 第 31 回日本軟骨代謝学会 2018.3.2-3 (名古屋)
26. 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 2017.3.10-13 (New Orleans)
27. Matsushita M, Ohsawa Y, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Bone formation was promoted in mouse model of distraction osteogenesis with gain-of-function mutation in FGFR3. Fibroblast Growth Factors in Development and Disease Gordon Research Conference 2018.3.25-30 (Ventura, CA)

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(低)形成症に対するアンケート調査

研究分担者 松下 雅樹 名古屋大学整形外科助教

研究分担者 大園 恵一 大阪大学小児科教授

研究分担者 門野 泉 名古屋大学リハビリテーション部助教

研究要旨 軟骨無(低)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。201名の軟骨無(低)形成症患者からSF-36により生活の質を調査した。軟骨無(低)形成症患者では、社会的スコアおよび精神的スコアは国民標準値と差がなかったが、身体機能スコアは有意に低下し、年齢とともにさらに増悪した。これらは、主に脊柱管狭窄症に付随する脊髄症状が起因であると考えられた。一方、最終身長140cm以上の軟骨無(低)形成症患者の身体機能スコアは国民標準値と著変ないことが判明したため、小児期の軟骨無(低)形成症に対する治療としては、最終身長140cmを目標とするのがよい。

A. 研究目的

軟骨無(低)形成症は四肢短縮型低身長を特徴とする骨系統疾患で線維芽細胞増殖因子レセプター3(Fibroblast Growth Factor Receptor 3:FGFR3)の機能亢進型変異により発症する。成人の最終身長は120~130cmと著しい低身長のため日常生活動作は障害される。低身長だけでなく、大後頭孔狭窄や脊柱管狭窄に伴う脊髄症状を伴い、神経麻痺により移動能力が低下する場合も散見される。軟骨無(低)形成症は根本的治療法がなく、低身長に対して内科的には成長ホルモン投与が、外科的には骨延長術が行われているが、前者は効果が不十分、後者は侵襲が大きいのが難点である。小児期から成人期にかけ、低身長や脊髄症状に対して、手術的な加療をしばしば要するが、これらの治療後の長期成績や健康関連QOL(Health Related Quality of

Life:HRQOL)を検討した報告はほとんどない。本研究では軟骨無(低)形成症患者におけるHRQOLを明らかにする。

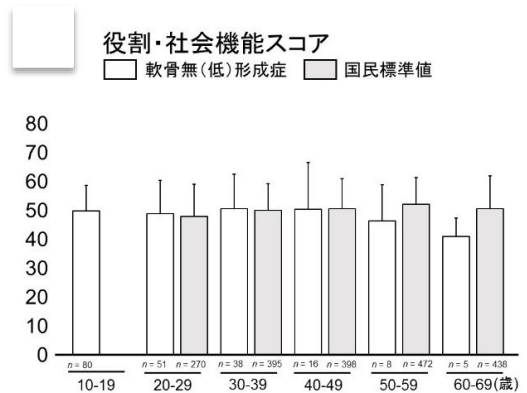
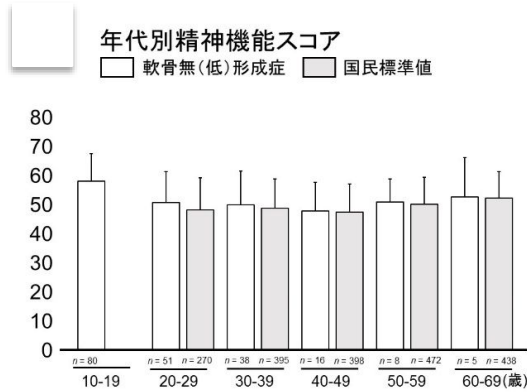
B. 研究方法

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)会員で10歳以上の患者を研究対象とした。年齢、最終身長、骨延長や脊椎手術歴などの問診表に加え、包括的健康尺度はSF-36(MOS Short-Form 36-Item Health Survey) ver.2.0日本語版を使用し調査を行った。SF-36は、身体機能スコア(Physical component summary: PCS)、精神機能スコア(Mental component summary: MCS)、役割・社会機能スコア(Role/Social component summary: RCS)を算出し、それぞれのスコアを国民標準値

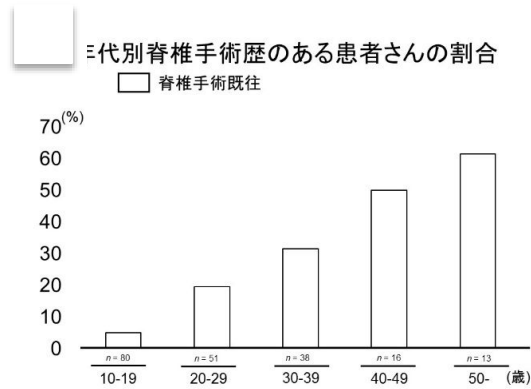
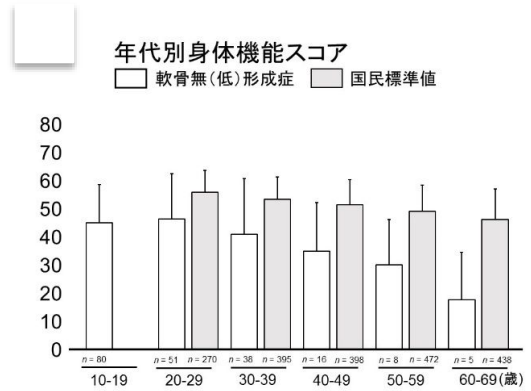
と比較した。

C. 研究結果

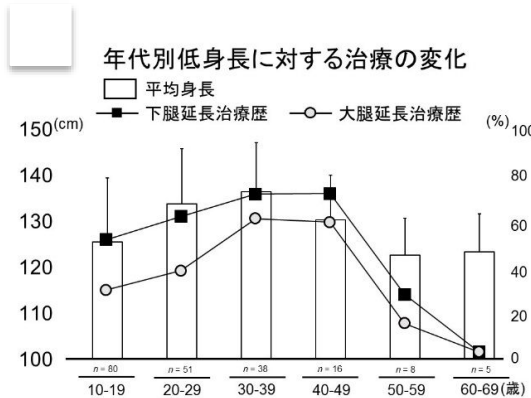
201 名より回答を得た。精神機能スコアおよび社会機能スコアは国民標準値と差がなかった(下図)



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(右上図)。日常生活で困っている症状のうち、50歳以上で多かったのは腰や下肢の痛み、しびれや筋力低下だった。これらの症状は主に随伴する脊柱管狭窄症に起因する症状と考えられた。また、脊椎手術歴の割合は年齢とともに漸増する傾向にあり(右中図)、主に脊柱管狭窄症の症状が加齢とともに出現・悪化することが原因で身体機能スコアが低下すると考えられた。

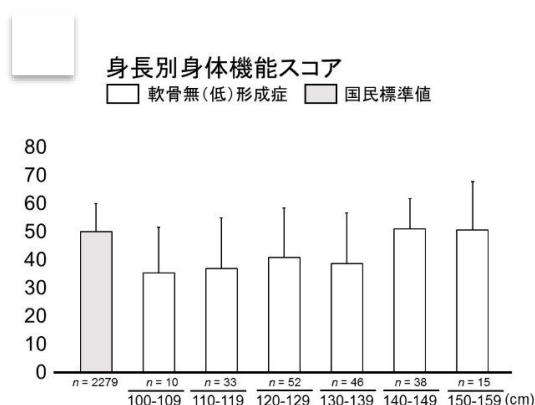


年代別平均身長は30歳代から60歳代にかけて低下することが分かった。骨延長術は主に10歳代で治療を行うので、下腿・大腿骨延長治療歴の割合は10歳代から20歳代にかけて増加する。(下図)。また、骨延



長術は約30年前に始まった治療法であることから、30歳代から60歳代にかけて減少する。このように、年代別骨延長術治療の割合に応じて年代別平均身長が変化する。身長別で身体機能スコアを検討したとこ

る、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（下図）。成長ホルモン治療単独で140cm を越えることは困難であるため、現状では、最終身長 140 cm 以上を目指すためには成長ホルモンと骨延長を組み合わせる必要がある。



日常生活において低身長のために困ることとして、電気のスイッチ、タッチパネル、高いところの商品、エレベーターのボタンなど、手が届かないところが多かった。衣服を選ぶのに小さいサイズのバリエーションがないだけでなく、短い上肢に合った服がない。軟骨無(低)形成症は低身長に加え特に上肢と下肢が短い(四肢短縮型低身長)のために、小さいサイズの服を購入しても直しが必要である。また、七分袖を購入して着用することもある。トイレは、便座が高すぎる、トイレトーパーまで手が届かない、和式は困難などの理由で、外出先で困ることが多い。また、お尻に手が届かない患者はウォシュレットが必要となる。段差がきついと感じている患者や、杖や車椅子を使用している患者もいた。

日常生活で工夫されていることは多数あった。運転免許取得率は比較的高いが、低

身長のために車はアクセルとブレーキを手動にする、ペダルを延長するなど改造しないと使用できない患者もいた。足台を使用している患者は最も多いが、高い台の使用は危険である。また、高い足台を使っても短い上肢のために奥の方に手が届かなくて困ることがある。上腕延長治療歴のある方は少数だが、上腕延長を行うと身体機能スコアは改善傾向を示した。

軟骨無(低)形成症の小児患者は普通学級で教育を受けることが多かったが、配慮や支援が必要なことがある。疾患の重症度の高い一部の患者は支援学級や養護学校で教育を受けていた。最終学歴は一般の割合と比較して著変なかった。既婚者は一般と比較して少ないが、子供がいる患者もいた。

解析結果に関しては、北米・ヨーロッパ小児整形外科学会、日本整形外科学術集会などで発表し、専門家と情報交換した。また、平成 30 年 2 月 17 日に市民公開講座を開催し、アンケート解析結果を一般市民に広く公開した。同時に、名古屋大学整形外科ホームページにも掲載して情報を発信した。さらに、詳細なアンケート結果に関して、つくしの会およびつくしんぼの両患者会にフィードバックした。

D. 考察

軟骨無(低)形成症では、最終身長 140 cm 以上で身体機能スコアが国民標準値と著変なかったことから、本症に伴う低身長に関しては、成長ホルモンや下肢骨延長術を組み合わせることで 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。また、加齢により脊椎手術が必要になる患者の割合が増え、主に脊柱管狭窄症の合併症によ

り身体機能が低下する可能性が考えられる。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、年齢による身体機能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。

E . 結論

軟骨無（低）形成症では身体機能スコアは年齢とともに低下するが、主に脊柱管狭窄症に起因すると考えられる。成長ホルモンと骨延長治療を組み合わせて最終身長140 cm以上を目指すと軟骨無（低）形成症患者の身体機能スコアは改善する。上腕骨延長により身体機能スコアが改善する可能性がある。精神機能スコアと役割・社会機能スコアは国民標準値と著変なかった。

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. 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. 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
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. *J Orthop Res* (in press)
9. 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
 10. 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
 11. 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)
 12. 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
 13. 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
 14. 三島健一、鬼頭浩史、門野泉、松下雅樹、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹. Ponseti法におけるX線学的予後予測因子. *日本小児整形外科学会雑誌* 25(2):251-254, 2016
 15. 鬼頭浩史. 跛行を呈するこども(幼児と学童期)の診察と鑑別診断 *Monthly Orthopaedics* 29(13):1-9, 2016
 16. 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 *日本小児整形外科学会雑誌* 26(1):120-124, 2017
- ## 2. 学会発表
1. 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)
 2. 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)
 3. 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)
 4. 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)
 5. 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)
6. 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
7. 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)
8. 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)
9. 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)
10. 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)
11. 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)
12. 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)
13. 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
14. 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果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)
15. 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)
16. 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
17. 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)
 18. 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)
 19. 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)
 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。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)
 21. 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)
 22. 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
 23. 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)
 24. 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)
 25. 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)
 26. 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)
 27. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N. Long term health-related quality of life in achondroplasia. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
 28. Hiroshi Kaneko, Tadashi Hattori, Koji Iwata, Masaki Matsushita, Hiroki Furuhashi, Hiroshi Kitoh. Disappearance of soft tissue interposition after gradual reduction using overhead traction in

- late-presenting DDH. A prospective comparative study on serial MRIs between pre-walking and walking children. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
29. Hiroshi Kaneko, Hiroshi Kitoh, Masaki Matsushita, Hiroki Furuhashi, Tadashi Hattori. Secondary spherical remodeling from the healed stage to skeletal maturity in Legg-Calvé-Perthes Disease treated with Salter innominate osteotomy. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
30. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、石黒直樹. SF-36 を用いた軟骨無形成症患者の QOL に関する調査. 第 90 回日本整形外科学会 2017.5.17-21 (仙台)
31. 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)
32. 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)
33. 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. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
34. Osawa Y, Matsushita M, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral ossification in mouse model of distraction osteogenesis. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
35. 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)
36. 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)**
37. 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)
38. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、北村暁子、長田侃、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. Meclozine 投与による軟骨無形成症モデルマウスにおける骨伸長と骨質の検討. 第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会 2017.10.26-27 (那覇)
39. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹.

- 骨髄間葉系幹細胞と PRP を用いた骨延長術.
第 2 回 JAPSAM 幹細胞研究会. 2017.12.2(名古屋)
40. 金子浩史、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、服部義. ペルテス病に対するソルター骨盤骨切り術の骨成熟時成績. 第 28 回日本小児整形外科学会 2017.12.7-8(東京)
41. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、門野泉、北村暁子、長田侃、西田佳弘、石黒直樹. 脚長差に伴う機能性側弯の特徴. 第 28 回日本小児整形外科学会 2017.12.7-8(東京)
42. 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. 第 28 回日本小児整形外科学会 2017.12.7-8(東京)
43. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、門野泉、長田侃、西田佳弘、石黒直樹. 脚長差に伴う機能的側弯の特徴. 第 33 回東海小児整形外科懇話会 2018.2.10(名古屋)
44. 長田侃、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹. 先天性下腿偽関節症に対し早期髄内釘固定を施行した 1 例. 第 33 回東海小児整形外科懇話会 2018.2.10(名古屋)
45. 大倉俊昭、松下雅樹、三島健一、関泰輔、石黒直樹、鬼頭浩史. FGFR3 は変形性関節症マウスモデルにおける軟骨下骨の骨硬化を抑制する. 第 31 回日本軟骨代謝学会 2018.3.2-3(名古屋)
46. 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 2017.3.10-13 (New Orleans)
47. Matsushita M, Ohsawa Y, Mishima K,

Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Bone formation was promoted in mouse model of distraction osteogenesis with gain-of-function mutation in FGFR3. Fibroblast Growth Factors in Development and Disease Gordon Research Conference 2018.3.25-30 (Ventura, CA)

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

骨形成不全症に対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 骨形成不全症は骨脆弱性に伴う易骨折性や骨変形を特徴とする最も頻度の高い骨系統疾患である。内科的にはビスフォスフォネート製剤治療が、外科的には矯正骨切り術が小児期よりなされているが、長期予後に関する報告は少ない。本研究では成人の骨形成不全症患者の生活の質をアンケートにより検討した。SF-36 による調査において、骨形成不全症患者の身体機能スコアは 30 歳代で最も良好なスコアを呈したが、いずれの年代においても国民標準値より低下していた。骨折回数や初回骨折時期が成人期における身体機能スコアと関連していた。

A . 研究目的

骨形成不全症は、骨脆弱性に伴う易骨折性や骨変形を特徴とする骨系統疾患である。日本整形外科学会骨系統疾患全国登録(1990年～2016年)によれば、915例が小児施設を中心に報告されており、最も頻度が高い疾患である。内科的治療としてビスフォスフォネート製剤であるパミドロネート製剤が承認されており、現在の標準的治療となっている。一方、長管骨の弯曲に伴う易骨折性や歩行障害に対しては、髄内釘による矯正骨切り術が小児期より施行される。また、脊柱変形に対しては、脊椎固定術も適応となることがある。

成人における種々の骨粗鬆症薬が治験レベルでは試されてきている。経口のアレンドロネート製剤が静注のパミドロネート製剤と同等の効果を示す報告や、抗 RANKL 抗体であるデノスマブ、PTH 製剤であるテロパラチド、さらには抗スクレロスチン抗体などの有効性も示されてきている。また、骨形成不全症の骨において、TGF の発現が上昇していることが主因であることが示唆

され、根治的な治療としての抗 TGF 剤の開発も考慮されている。

易骨折性だけでなく、難聴や歯牙形成不全、頭蓋的陥入症に伴う頸髄症、心臓弁の機能障害など多彩な合併症を呈する。特に、加齢とともに合併症を発症する頻度が高くなることが示唆されているが、成人期における長期成績や健康関連 QOL (Health Related Quality of Life:HRQOL) を検討した報告はほとんどない。本研究では骨形成不全症患者における HRQOL を明らかにする。

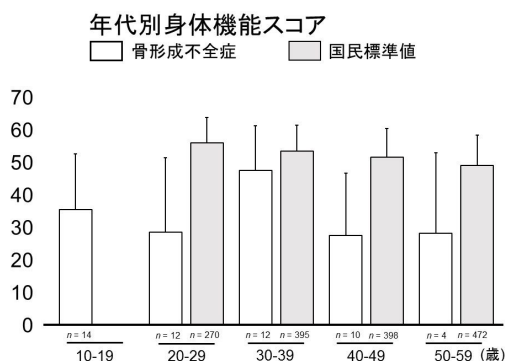
B . 研究方法

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に受診歴のある骨形成不全症患者のうち、10歳以上を対象としてアンケート調査を実施した。年齢、最終身長、初回骨折年齢や骨折回数などの問診表に加え、包括的健康尺度は SF-36 (MOS Short-Form 36-Item Health Survey) ver.2.0 日本語版を使用し、身体機能スコア (Physical component summary : PCS)、精神機能スコア (Mental component

summary : MCS)、役割・社会機能スコア (Role/Social component summary : RCS) を調査した。

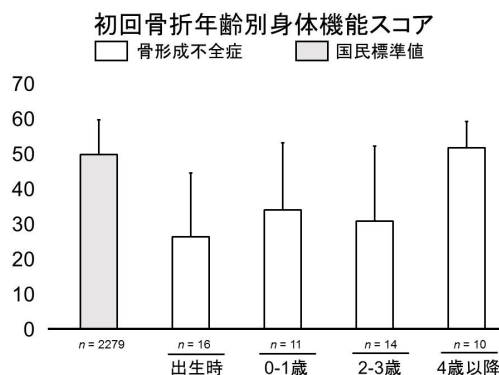
C . 研究結果

共同研究施設より、54名の解析可能なアンケート結果を得た。身体機能スコアは、10歳代と20歳代では国民標準値と比較して大幅に低値であるが30歳代では改善が認められ国民標準値に近づいた。しかし、40歳代以降では悪化した。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(下図)



一方、精神機能スコアおよび役割社会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下回ることはなかった。

骨形成不全症では重度な場合には、胎生期あるいは出産時に骨折を生じることが知られている。反対に軽症例では、成人になるまで本症に罹患していることに気がつかない例もある。そこで、初回骨折時年齢別に身体機能スコアを比較したところ、初回骨折年齢が4歳未満の場合、身体機能スコアは国民標準値より有意に低下したが、4歳以上の場合は国民標準値と差は認められなかった(右図)。



また、移動能力に影響を与える下肢長管骨骨折に絞って身体機能スコアを検討したところ、下肢骨折回数の多い患者ほど身体機能スコアは低下した。特に、生涯の下肢骨骨折回数が5回を越えるものに関して、機能低下が著明になった。

D . 考察

骨形成不全症では、精神機能スコアおよび社会機能スコアの低下は認めなかったが、身体機能スコアはいずれの年齢層においても国民標準値より低下していた。また、初回骨折が4歳未満の場合、さらに低下した。したがって、4歳まで骨折を生じない場合には、生涯にわたり比較的良好な身体機能が期待できる。また、移動能力に大きな影響を与える下肢長管骨骨折、特に大腿骨骨折の頻度と、成人期における身体機能は負の相関を認めた。小児期における下肢長管骨骨折に対する治療、とりわけ、彎曲を最大限に防止して良好なアライメントを獲得、維持していくことが受容であると思われた。

年代別では、10歳代および20歳代は低値だったのに対し30歳代で一旦改善し、40歳代以降再度悪化した。本症では小児期に骨折が多く、それに対する治療が長引くこともあって、若年層で身体機能スコアが低

下していたのかもしれない。40 台以降の身体機能スコアの低下は、難聴や頸髄症による麻痺、筋力低下などが関係している可能性がある。また、今回は年代別の骨折回数を調査していないが、加齢とともに骨粗鬆化が進行していくことが予想され、壮年期以降の骨折が ADL に影響を及ぼしている可能性もある。

E . 結論

骨形成不全症における身体的 QOL は初回骨折が 4 歳未満、下肢長管骨の骨折回数が増加するほど低下する。また、身体的 QOL はいずれの年代においても国民標準値より低下していたが、30 歳代で改善を認めた。精神のおよび役割・社会的 QOL の低下はいずれの年代においても認めなかった。

F . 健康危険情報 なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. 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. 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.* 2017;7:7371
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. 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)
6. 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
7. 三島健一、鬼頭浩史、門野泉、松下雅樹、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹. Ponseti 法における X 線学的予後予測因子. *日本小児整形外科学会雑誌* 25(2):251-254, 2016
8. 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 *日本小児整形外科学会雑誌* 26(1): 120-124, 2017

2. 学会発表

1. 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)
2. 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
3. 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)
4. 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)
5. 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)
6. 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)
7. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N. Long term health-related quality of life in achondroplasia. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
8. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、石黒直樹. SF-36 を用いた軟骨無形成症患者の QOL に関する調査. 第 90 回日本整形外科学会 2017.5.17-21 (仙台)
9. 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)
10. 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)
11. 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. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
12. 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)
13. 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)
 14. 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)
 15. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、北村暁子、長田侃、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司。Meclozine 投与による軟骨無形成症モデルマウスにおける骨伸長と骨質の検討。第32回日本整形外科学会基礎学術集会 2017.10.26-27 (那覇)
 16. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹。骨髄間葉系幹細胞と PRP を用いた骨延長術。第2回 JAPSAM 幹細胞研究会。2017.12.2 (名古屋)
 17. 金子浩史、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、服部義。ペルテス病に対するソルター骨盤骨切り術の骨成熟時成績。第28回日本小児整形外科学会 2017.12.7-8 (東京)
 18. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、門野泉、北村暁子、長田侃、西田佳弘、石黒直樹。脚長差に伴う機能性側弯の特徴。第28回日本小児整形外科学会 2017.12.7-8 (東京)
 19. 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。第28回日本小児整形外科学会 2017.12.7-8 (東京)
 20. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、門野泉、長田侃、西田佳弘、石黒直樹。エイトプレートによる大転子骨端線抑制術の短期治療成績。第33回東海小児整形外科懇話会 2018.2.10 (名古屋)
 21. 長田侃、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹。先天性下腿偽関節症に対し早期髓内釘固定を施行した1例。第33回東海小児整形外科懇話会 2018.2.10 (名古屋)
 22. 大倉俊昭、松下雅樹、三島健一、関泰輔、石黒直樹、鬼頭浩史。FGFR3 は変形性関節症マウスモデルにおける軟骨下骨の骨硬化を抑制する。第31回日本軟骨代謝学会 2018.3.2-3 (名古屋)
 23. 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 2017.3.10-13 (New Orleans)
 24. Matsushita M, Ohsawa Y, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Bone formation was promoted in mouse model of distraction osteogenesis with gain-of-function mutation in FGFR3. Fibroblast Growth Factors in Development and Disease Gordon Research Conference 2018.3.25-30 (Ventura, CA)
- 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

名古屋大学整形外科小児グループ市民公開講座（平成 30 年 2 月 17 日）の報告 低身長症患者さんの生活 ～アンケート調査より～

名古屋大学整形外科 松下雅樹

【はじめに】

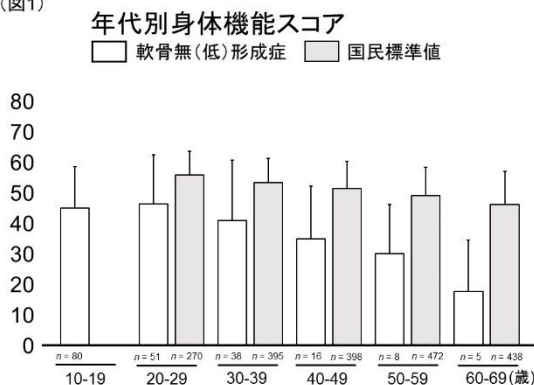
軟骨無（低）形成症は、低身長や四肢の変形を主訴に小児期には医療機関を受診され治療を受ける機会が多いですが、成長終了後の長期成績や生活の質を検討した報告はほとんどありません。成長終了後の軟骨無（低）形成症患者さんの生活の質を明らかにするために、アンケート調査を行いました。

【方法および結果】

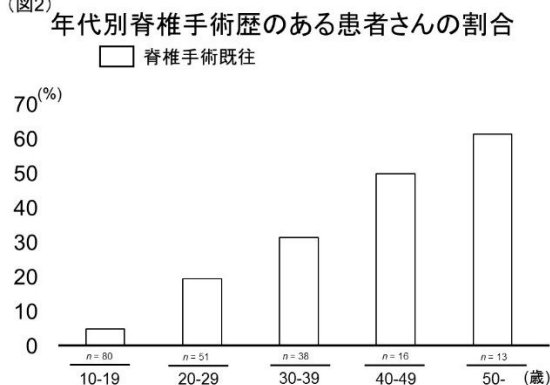
患者会（つくしの会、つくしんぼ）所属または共同研究施設（名古屋大学整形外科、大阪大学小児科、東京大学リハビリテーション科）に受診歴のある軟骨無（低）形成症患者さんで 10 歳以上を対象としました。年齢、最終身長、骨延長や脊椎手術歴などの問診表に加え、包括的健康尺度は SF-36（MOS Short-Form 36-Item Health Survey）ver.2.0 日本語版を使用し調査を行いました。SF-36 は、身体機能スコア、精神機能スコア、役割・社会機能スコアを算出することができ、それぞれのスコアを国民標準値と比較することが可能です。アンケートは患者会事務局または共同研究施設より発送し、回答が得られた 201 人を調査しました。

身体機能スコアは、加齢により低下し、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ました（図 1）。日常生活で困っている症状のうち 50 歳以上で多かったものは腰や下肢の痛み、しびれや筋力低下でした。これらの症状は主に軟骨無形成症に合併する脊柱管狭窄症に起因する症状と考えられます。また、脊椎手術歴の割合は年齢とともに増加することが分かりました（図 2）。したがって、主に脊柱管狭窄症の症状が加齢とともに出現・悪化することが原因で身体機能スコアが低下すると考えられます。

（図1）

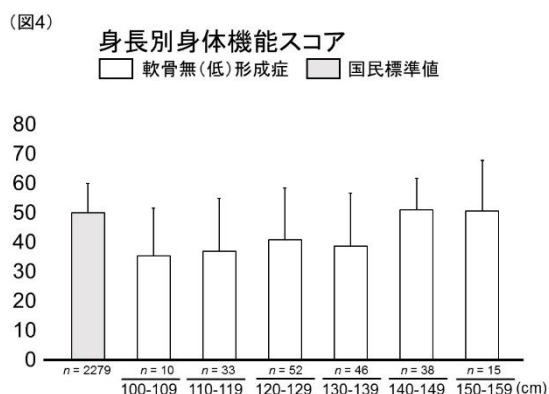
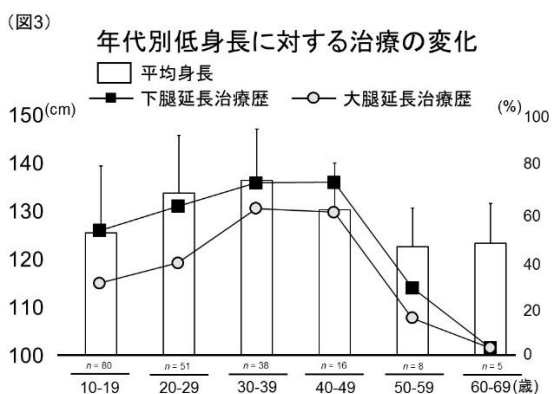


（図2）

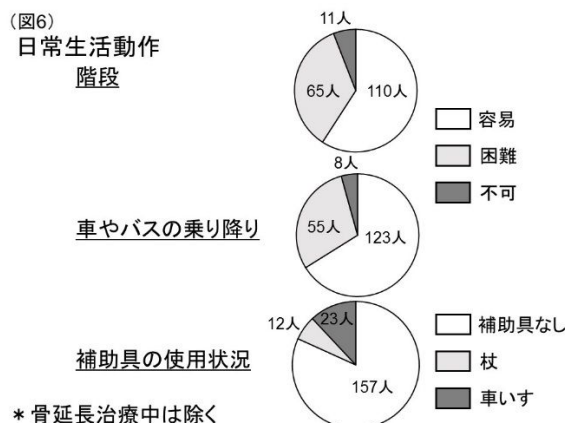
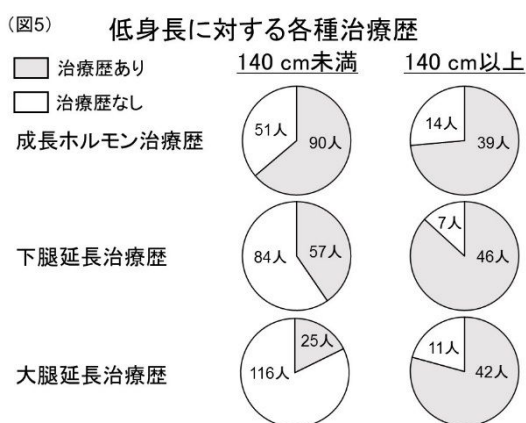


一方、年代別平均身長は 30 歳代から 60 歳代にかけて低下することが分かりました（図 3）。よって、低身長が原因で身体機能スコアが加齢とともに低下する可能性も考えられま

す。骨延長は主に 10 歳代で治療を行いますので、下腿・大腿骨延長治療歴の割合は 10 歳代から 20 歳代にかけて増加します。また、骨延長は約 30 年前に始まった治療法であることから、30 歳代から 60 歳代にかけて減少します。このように、年代別骨延長治療の割合に応じて年代別平均身長が変化します（図 3）。



低身長に対して現在国内で行われている治療法は成長ホルモンと下腿・大腿骨延長です。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ありませんでした（図 4）。最終身長 140 cm 以上を目指すためには成長ホルモンと骨延長を組み合わせる必要があります（図 5）。



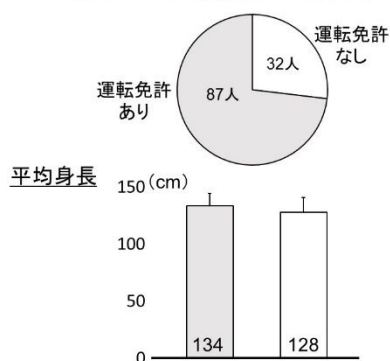
日常生活において低身長のために困ることは多数あります。電気のスイッチ、タッチパネル、高いところの商品、エレベーターのボタンなど、手が届かないところが多いです。衣服を選ぶのに小さいサイズのバリエーションがないだけでなく、短い上肢に合った服がありません。軟骨無(低)形成症は低身長に加え特に上肢と下肢が短い(四肢短縮型低身長)のために、小さいサイズの服を購入しても直しが必要です。また、七分袖を購入して着用することもあります。トイレは、便座が高すぎる、トイレトペーパーまで手が届かない、和式は困難などの理由で、外出先で困ることが多いです。また、お尻に手が届かない患者さんはウォシュレットが必要です。段差がきついと感じている患者さんや、杖や車椅子を使用している患者さんもいます（図 6）。

日常生活で工夫されていることは多数あります(図7)。運転免許取得率は比較的高いですが、低身長のために車はアクセルとブレーキを手動にする、ペダルを延長するなど改造しないと使用できない患者さんもいます(図8)。足台を使用している患者さんは最も多いですが、高い台の使用は危険です。また、高い足台を使っても短い上肢のために奥の方に手が届かなくて困ることがあります。上腕延長治療歴のある方は少数ですが、上腕延長を行うと身体機能スコアは改善傾向を示しました(図9)。

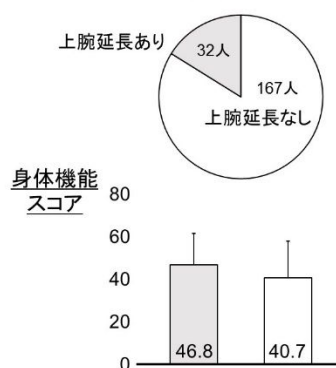
(図7) 日常生活で工夫されている主な内容

- 足台を使用(食器棚や冷蔵庫などを使用する時)
- 棒を使用(換気扇や給湯ガスのスイッチを押す時)
- 洗濯機はドラム式を使用
- 物干しを低い位置に設置
- 椅子にシートまたはクッション、足台を使用
- マジックハンドを使用
- 電気に紐を取り付け
- 車を改造
- リフォーム

(図8) 20歳以上の運転免許の取得状況と身長

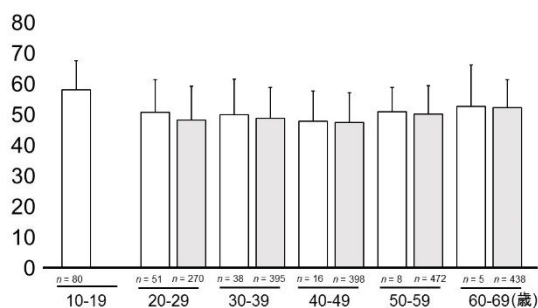


(図9) 上腕延長治療状況と身体機能スコア

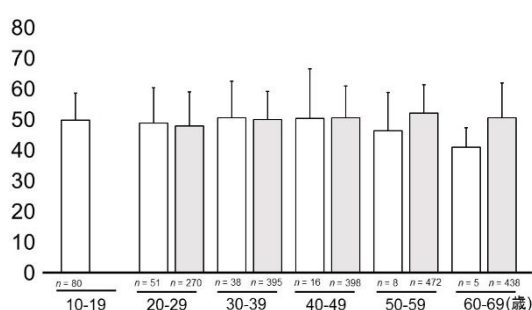


一方、精神機能スコアは、いずれの年代も国民標準値と著変ありませんでした(図10)。しかし、軟骨無(低)形成症に対する職場の理解が足りない、他人からジロジロ見られるなどの精神的苦痛を感じている患者さんは多いです。役割・社会機能スコアは50歳以上でやや低下していました(図11)。

(図10) 年代別精神機能スコア
□ 軟骨無(低)形成症 □ 国民標準値

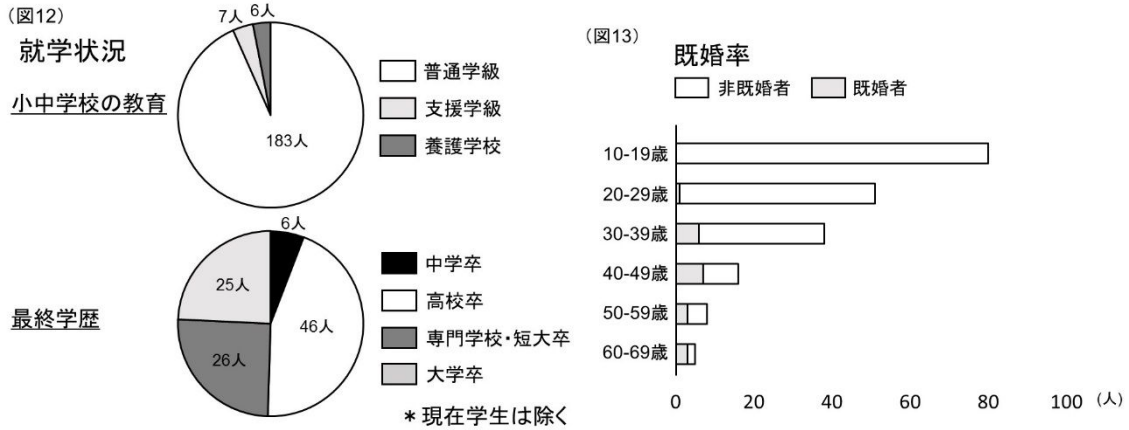


(図11) 役割・社会機能スコア
□ 軟骨無(低)形成症 □ 国民標準値



軟骨無(低)形成症の小児患者さんは普通学級で教育を受けることが多いですが、配慮や支援が必要なことがあります。疾患の重症度の高い一部の患者さんは支援学級や養護学校

で教育を受けています（図 12）。最終学歴は一般の割合と比較して著変ありませんでした（図 12）。既婚者は一般と比較して少ないですが、子供がいる患者さんもいます（図 13）。



【まとめ】

軟骨無（低）形成症患者さんの身体機能スコアは年齢とともに低下しますが、主に脊柱管狭窄症に起因すると考えられます。成長ホルモンと骨延長治療を組み合わせると最終身長 140 cm 以上を目指すと軟骨無（低）形成症患者さんの身体機能スコアは改善します。上腕骨延長により身体機能スコアが改善する可能性があります。精神機能スコアと役割・社会機能スコアは国民標準値と著変ありませんでした。

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
芳賀信彦	先天性骨系統疾患	中村利孝 松野丈夫	標準整形外科学第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	中村利孝 松野丈夫	標準整形外科学第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	標準整形外科学第13版	株式会社 医学書院	東京都	2017年	889-893
芳賀信彦	骨系統疾患	高橋邦泰 芳賀信彦	整形外科学テキスト第4版	株式会社 南江堂	東京都	2017年	341-345

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
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, 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.	Journal of Orthopaedic Science	22(1)	112-115	2017年
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
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 complications after operations for hepatopancreatobiliary cancer.	Surgery	161 (2)	525-532	2017年
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	e6662	2017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	64(1)	1-6	2017年

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年
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	7371	2017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	52(3)	471-178	2017年
Nishino J, Yamazaki M, Kawai M, Tachikawa K, Yamamoto K, Miyagawa K, Kogoro 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	118(5)	1151-1163	2017年
Kondo H, Maksimova N, Otomo T, Kato H, Imai A, Asano Y, Kobayashi K, Nojima S, Nakaya A, Hamada Y, Irahara K, Gurinova E, Sukhomyasova A, Nogovicina A, Savvina M, Yoshimori T, Ozono K , Sakai N	Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms	Human Molecular Genetics	26(1)	173-183	2017年
Akinci B, Sankella S, Gilpin C, Ozono K , Garg A, Agarwal AK	Progeroid syndrome patients with ZMPSTE24 deficiency could benefit when treated with rapamycin and dimethylsulfoxide	Cold Spring Harbor Molecular Case Studies	3(1)	a001339	2017年
Yasuda K, Miyoshi Y, Tachibana M, Namba N, Miki K, Nakata Y, Takano T, Ozono K	Relationship between dose of antithyroid drugs and adverse events in pediatric patients with Graves' disease	Clinical Pediatric Endocrinology	26(1)	1-7	2017年

Tanigawa J, Mimatsu H, Mizuno S, Okamoto N, Fukushi D, Tominaga K, Kidokoro H, Muramatsu Y, Nishi E, Nakamura S, Motooka D, Nomura N, Hayasaka K, Niihori T, Aoki Y, Nabatame S, Hayakawa M, Natsume J, Ozono K , Kinoshita T, Wakamatsu N, Murakami Y	Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties	Human Mutation	38(7)	805-815	2017年
Kitaoka T, Tajima T, Nagasaki K, Kikuchi T, Yamamoto K, Michigami T, Okada S, Fujiwara I, Kokaji M, Mochizuki H, Ogata T, Tatebayashi K, Watanabe A, Yatsuga S, Kubota T, Ozono K	Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: Results from a Japanese clinical trial	Clin Endocrinol (Oxf)	87(1)	10-19	2017年
Omori S, Tanabe H, Banno K, Tsuji A, Nawa N, Hirata K, Kawatani K, Kokubu C, Takeda J, Taniguchi H, Arahori H, Wada K, Kitabatake Y, Ozono K	A Pair of Maternal Chromosomes Derived from Meiotic Nondisjunction in Trisomy 21 Affects Nuclear Architecture and Transcriptional Regulation	Scientific Report	7(1)	764	2017年
Miyoshi Y, Yorifuji T, Horikawa R, Takahashi I, Nagasaki K, Ishiguro H, Fujiwara I, Ito J, Oba M, Fujisaki H, Kato M, Shimizu C, Kato T, Matsumoto K, Sago H, Takimoto T, Okada H, Suzuki N, Yokoya S, Ogata T, Ozono K	Childbirth and fertility preservation in childhood and adolescent cancer patients: a second national survey of Japanese pediatric endocrinologists.	Clin Pediatr Endocrinol	26(2)	81-88	2017年

Kajita S, Yamamoto T, Tsugawa N, Nakayama H, Kubota T, Michigami T, Ozono K	Serum calcitriol levels in a patient with X-linked hypophosphatemia complicated by autosomal dominant polycystic kidney disease	CEN Case Rep	6(1)	29-35	2017年
Hosokawa Y, Kawakita R, Yokoya S, Ogata T, Ozono K , Arisaka O, Hasegawa Y, Kusuda S, Masue M, Nishibori H, Sairenchi T, Yorifuji T	Efficacy and safety of octreotide for the treatment of congenital hyperinsulinism: a prospective, open-label clinical trial and an observational study in Japan using a nationwide registry	Endocri J	64(9)	867-880	2017年
Ueyama K, Namba N, Kitaoka T, Yamamoto K, Fujiwara M, Ohata Y, Kubota T, Ozono K	Endocrinological and phenotype evaluation in a patient with acrodysostosis	Clin Pediatr Endocrinol	26(3)	177-182	2017年
Miyake N, Wolf NI, Cayami FK, Crawford J, Bley A, Bulas D, Conant A, Bent SJ, Gripp KW, Hahn A, Humphray S, Kimura-Ohba S, Kingsbury Z, Lajoie BR, Lal D, Micha D, Pizzino A, Sinke RJ, Sival D, Stolte-Dijkstra I, Superti-Furga A, Ulrick N, Taft RJ, Ogata T, Ozono K, Matsumoto N, Neubauer BA, Simons C, Vanderver A	X-linked hypomyelination with spondylometaphyseal dysplasia (H-SMD) associated with mutations in AIFM1	Neurogenetics	18(4)	185-194	2017年
Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, Bishop N, Dahir K, Fraser W, Harmatz P, Linglart A, Munns CF, Nunes ME, Saal HM, Seefried L, Ozono K	Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa	Mol Genet Metab	122(1-2)	4-17	2017年

Yokoya S, Hasegawa T, Ozono K, Tanaka H, Kanzaki S, Tanaka T, Chihara K, Jia N, Child CJ, Ihara K, Funai J, Iwamoto N, Seino Y	Incidence of diabetes mellitus and neoplasia in Japanese short-statured children treated with growth hormone in the Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study (GeNeSIS)	Clin Pediatr Endocrinol	26(4)	229-241	2017年
Ikeda K, Kinoshita M, Kayama H, Nagamori S, Kongpracha P, Umemoto E, Okumura R, Kurakawa T, Murakami M, Mikami N, Shintani Y, Ueno S, Andou A, Ito M, Tsumura H, Yasutomo K, Ozono K, Takashima S, Sakaguchi S, Kanai Y, Takeda K	Slc3a2 Mediates Branched-Chain Amino-Acid-Dependent Maintenance of Regulatory T Cells	Cell Rep	21(7)	1824-1838	2017年
Takeyari S, Hashii Y, Yoshida H, Kogaki S, Ozono K	Mycobacterium haemophilum osteomyelitis in the immunocompromised host	Pediatrics International	59(12)	1279-1281	2017年
Nawa N, Ishida H, Sugino H, Katsuragi S, Baden H, Takahashi K, Narita J, Kogaki S, Ozono K	Analysis of public discourse on heart transplantation in Japan using social network service data	American Journal of Transplantation	18(1)	232-237	2018年
Ozono K, Ogata T, Horikawa R, Matsubara Y, Ogawa Y, Nishijima K, Yokoya S	Efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients	Endocr J	65(2)	159-174	2018年
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.	Journal of Pediatric Orthopaedics B	27	31-34	2018年
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 OrthopRes	36	300-308	2018年

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	85-88	2018年
Tanaka T, Ito H, Oshima H, Haga N, Ikegawa S	Total hip arthroplasty in a patient with otospondylo-megaepiphyseal dysplasia, planned by three-dimensional motion-analyses and full-scale three-dimensional plaster model of bones	Case Reports in Orthopedics	2018	8384079	2018年
Mishima K, Kitoh H, Matsushita M, Sugiyura 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
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
Kubota T, Nakayama H, Kitaoka T, Nakamura Y, Fukumoto S, Fujiwara I, Hasegawa Y, Ihara K, Kitanaka S, Koyama S, Kusuda S, Mizuno H, Nagasaki K, Oba K, Sakamoto Y, Takubo N, Shimizu T, Tanahashi Y, Hasegawa K, Tsukahara H, Yorifuji T, Michigami T, Ozono K	Incidence rate and characteristics of symptomatic vitamin D deficiency in children: a nationwide survey in Japan	Endocr J			In press
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			accepted

芳賀信彦	骨系統疾患のリハビリテーション	Jpn J Rehabil Med	53(5)	374-378	2016年
鬼頭浩史	大理石骨病の診断と治療	新薬と臨床	66(8)	1082-1085	2017年
小崎慶介、北野利夫、鬼頭浩史、中島康晴、北中幸子、室月淳、西村玄、芳賀信彦	2015年版骨系統疾患国際分類の和訳	日本整形外科学雑誌	91	462-502	2017年
鬼頭浩史	小児難治性運動器疾患に対する治療の現状と将来の展望	Bone Joint Nerve	7(4)	563-567	2017年
芳賀信彦	骨系統疾患と装具	Monthly Book Orthopaedics	30(6)	69-73	2017年
鬼頭浩史	HPPにおける骨折リスクについて	HPP Frontier	1	40-41	2018年