

総合研究報告書表紙

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～29年度 総合研究報告書

研究代表者 鬼頭 浩史

平成30(2018)年5月

総合研究報告書目次

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. 軟骨無形成症のQOLに関する研究	-----	12
松下雅樹 大藺恵一 山下暁士		
2. 骨形成不全症のQOLに関する研究	-----	23
三島健一 芳賀信彦 門野泉		
3. II型コラーゲン異常症、多発性骨異形成症、骨硬化性疾患		
低リン血症性くる病のQOLに関する研究	-----	31
松下雅樹 門野泉 山下暁士		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	40

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 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、低リン血症くる病の 10 歳以上の患者に対し、QOL 調査を実施した。いずれの骨系統疾患でも精神機能スコアおよび社会機能スコアは国民標準値と差がなかったが、身体的スコアは有意に低下していた。軟骨無形成症の低身長に対しては、最終身長 140cm を目指して小児期より薬物治療および手術治療を計画すべきである。また、壮年期以降は脊柱管狭窄症に特に留意すべきである。骨形成不全症に関しては、小児期より適切な薬物治療で骨密度の低下を最小限に抑え、下肢アライメントを手術的に改善させることが重要である。2 型コラーゲン異常症および多発性骨端異形成症では変形性関節症を予防するため、小児期より脊柱や下肢のアライメントを整えることに注意する。骨硬化性疾患では脳神経症状に対する介入が、低リン血症くる病では成人期における骨軟化症に対する薬物治療が QOL 保持の鍵となる。本研究により、主要な骨系統疾患における小児期治療のガイドライン策定に寄与する重要なデータを蓄積できた。

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。本研究では成人の骨系統疾患患者の QOL を調査し、患者の生涯にわたる問題点を明らかにするとともに、QOL の低下に及ぼす因子を検討する。

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、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。発送後 3 ヶ月以上経っても回答が得られなかった場合は再度郵送する。

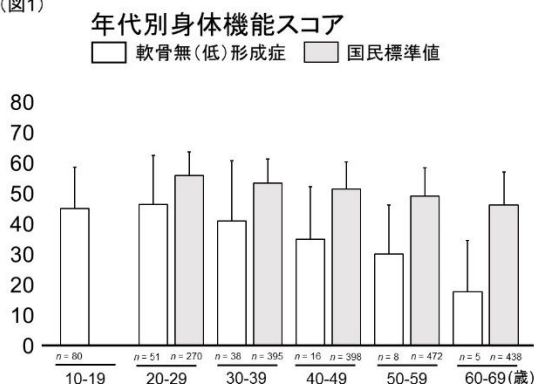
研究成果は、各種疾患患者会など直接患者にフィードバックするとともに、関連学会での発表を行う。また、難病情報センターのホームページや関連学会のホームページ等での公開を目指す。

C. 研究結果

【軟骨無形成症】

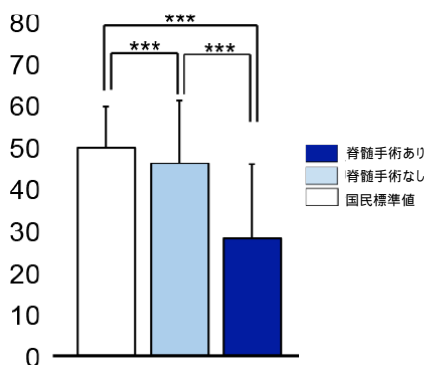
201 名より解析可能な回答を得た。精神機能スコアおよび社会機能スコアは国民標準値と差がなかったが、身体機能スコアはいずれの年代においても国民標準値より有意に低下しており、加齢によりさらに低下した(図1)。脊柱管狭窄症など脊髄障害に対する手術歴のある例で特に身体機能の低下が著しかった(図2)。加齢とともに脊髄手術例が増加することが、年長例での QOL 低下に起因していると思われる(図3)。

(図1)



(図2)

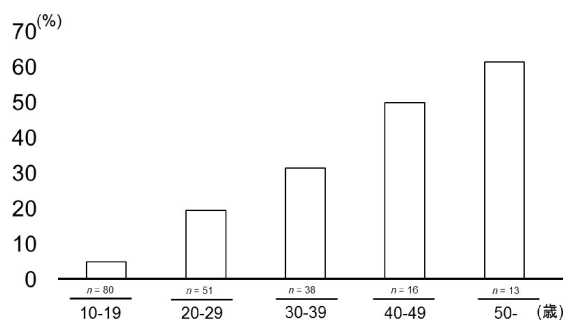
脊髄手術の有無による身体機能スコア



(図3)

年代別脊髄手術歴のある患者さんの割合

□ 脊髄手術既往

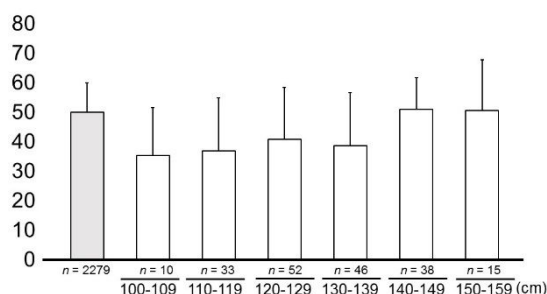


身長別で身体機能スコアを検討したところ、140 cm 未満の群では身体機能スコアが国民標準値より有意に低下するのに対し、140 cm 以上の群では国民標準値と著変なかった(図4)。現状では、最終身長 140 cm 以上を目指すためには成長ホルモンと骨延長を組み合わせる必要がある。

(図4)

身長別身体機能スコア

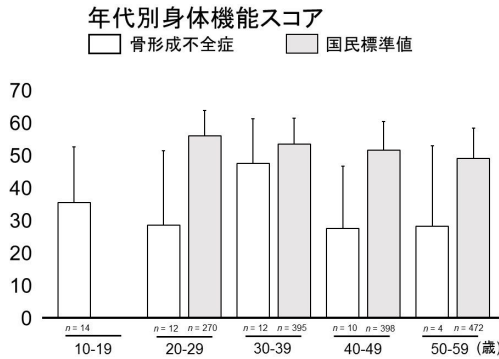
□ 軟骨無(低)形成症 □ 国民標準値



【骨形成不全症】

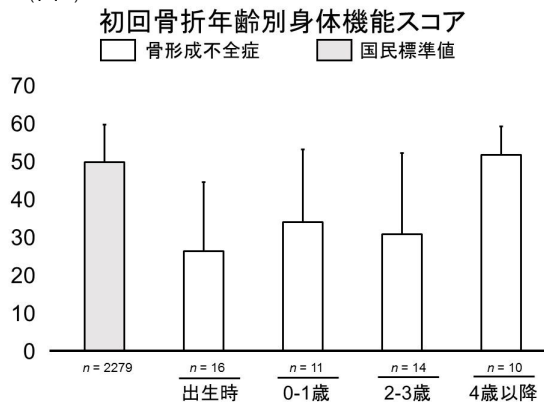
54名より解析可能な回答を得た。軟骨無形成症と同様、精神機能スコアおよび社会機能スコアは国民標準値と差がなかった。身体機能スコアは、10歳代と20歳代では国民標準値と比較して大幅に低値であるが30歳代では改善が認められ国民標準値に近づいた。しかし、40歳代以降では悪化した。いずれの年代においても国民標準値より有意に低下していた(図5)。

(図5)

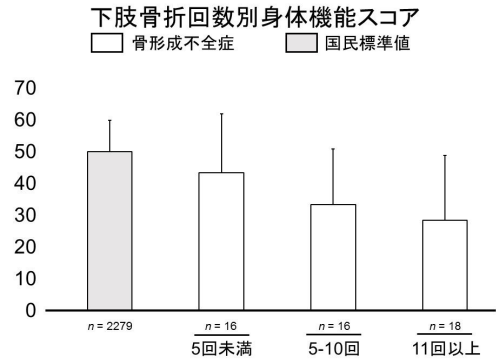


また、初回骨折年齢が4歳未満の場合、身体機能スコアは国民標準値より有意に低下したが、4歳以上の場合は国民標準値と差は認められなかった(図6)。下肢骨の骨折回数別で検討したところ、5回以上の骨折歴を有する例では著しく身体機能スコアが低下した(図7)。

(図6)

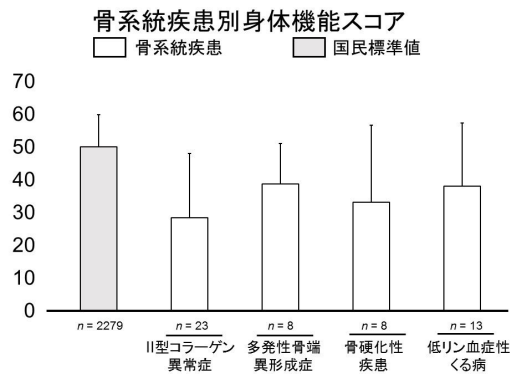


(図7)



【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】2型コラーゲン異常症23名、多発性骨端異形成症8名、骨硬化性疾患8名、および低リン血症性くる病13名より解析可能な回答を得た。上記2疾患と同様、精神機能スコアおよび社会機能スコアは国民標準値と差がなかったが、身体機能スコアはいずれの疾患においても国民標準値よりは低下していた(図8)。

(図8)



解析結果に関しては、北米・ヨーロッパ小児整形外科学会、国際骨系統疾患研究会、日本整形外科学術集会、胎児骨系統疾患フォーラム講演会などで発表し、専門家斗情報交換した。また、平成30年2月17日に市民公開講座を開催し、患者さんを含む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もフィードバックした。

D．考察

本研究は、個々の疾患を包括的に調査してそれぞれの長期予後を明らかにし、疾患概念や重症度分類を確立するという点で画期的である。また、小児期に行われた医学的介入を長期成績の面から振り返り、重症化の危険因子、予後関連因子を調査できるという点で独創的である。

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

軟骨無形成症では、最終身長が 140cm 以上の患者群で身体機能スコアが良かったことから、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、加齢に伴う身体スコアの低下は、主として脊柱管狭窄症に起因する脊髄症で下肢筋力が低下したり、下肢痛が生じたりすることによるので、思春期以降は脊柱管狭窄症に対して早期に治療介入することが望ましい。

骨形成不全症では、生涯骨折回数が多いものほど、また初発骨折年齢が低いものほど身体機能スコアが低下したことから、小児期より積極的な薬物治療により骨密度の低下を最低限にしておくことが重要である。また、下肢の弯曲がある例では骨折回数が

多くなることから、弯曲肢に対しては髄内釘による外科的治療を小児期より実施して、できるだけ良好な下肢アライメントを維持しなければならない。

2 型コラーゲン異常症では身体機能スコアの低下が著明であったが、これは脊柱変形や前額面での下肢アライメント異常（O 脚、X 脚）に伴う成人期の脊柱や下肢関節の変形性関節症に起因するものと思われた。多発性骨端異形成症では身体機能スコアの低下は比較的軽度であったが、同様に下肢関節の変形性関節症による疼痛や機能障害がスコア低下の原因と示唆された。したがって、これら疾患では将来的な変形性関節症への進行を遅らせるためにも、成長終了時に良好な下肢アライメントが獲得できるよう、小児期より長期的な視点に立った整形外科的治療（片側骨端線抑制術や矯正骨切り術など）が要求される。

骨硬化性疾患では運動器障害だけでなく、脳神経外科的あるいは耳鼻科的な合併症により身体機能が低下している傾向があった。本疾患では骨硬化に伴う脳神経圧迫に対する適切な介入が必要と思われた。

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

E．結論

成人の骨系統疾患患者では、疾患に関わらず精神機能、社会機能は保たれるものの、身体機能が低下する。軟骨無形成症は最終身長 140cm を目指して小児期に薬物治療や手術治療を計画する。また、成人期以降に

は脊柱管狭窄症に伴う脊髄症に特に注意する。骨形成不全症では可能なかぎり骨折回数を減らすことが重要で、薬物治療により骨密度を保つだけでなく、弯曲骨に対しては骨折予防のために積極的な矯正骨切り術を実施するのが望ましい。2型コラーゲン異常症や多発性骨端異形成症では関節機能の温存に留意すべく、小児期より脊柱や下肢の変形矯正に心がけるべきである。骨硬化性疾患では脳神経症状に、低リン血症性骨軟化症様症状に注意して治療介入する。

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, 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. 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
 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. *J Orthop Res* (in press)
 12. 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
 13. 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
 14. 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)
 15. 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)
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 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 *日本小児整形外科学会雑誌* 26(1):120-124, 2017
 21. 鬼頭浩史. 大理石骨病の診断と治療. *新薬と臨床* 66:1082-1085, 2017
 22. 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

23. 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. 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能を發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. 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
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. 第 27 回日本小児整形外科学会 2016.12.1-2 (仙台)
17. 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
18. 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)
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. 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)
20. 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)
21. 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)
22. 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)
23. 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
24. 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)
25. 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)
 26. 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)
 27. 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)
 28. 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)
 29. 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)
 30. 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)
 31. 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)
 32. 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)
 33. 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)
 34. 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)

35. 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)
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. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
37. 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)
38. 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)
39. 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)
40. 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)
41. 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)
42. 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)
43. 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)
44. 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)
45. 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)
46. 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)
47. 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)
48. 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)

49. 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)
50. 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)
51. 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)
52. 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

軟骨無形成症の QOL に関する研究

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 山下 暁士 名古屋大学メディカル IT センター助教

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。本研究では思春期および成人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。201名の軟骨無形成症患者から SF-36 により調査した。軟骨無形成症患者の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。一方、最終身長 140 cm 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。

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(文献 1、2)。

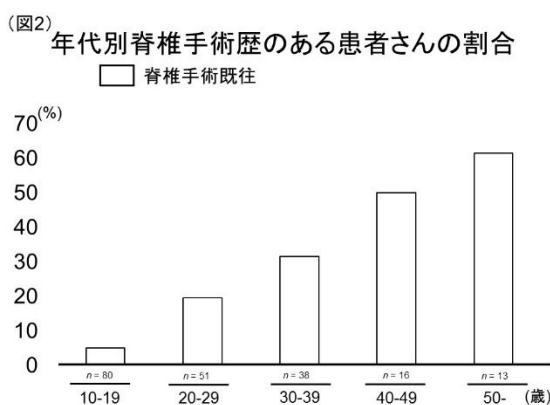
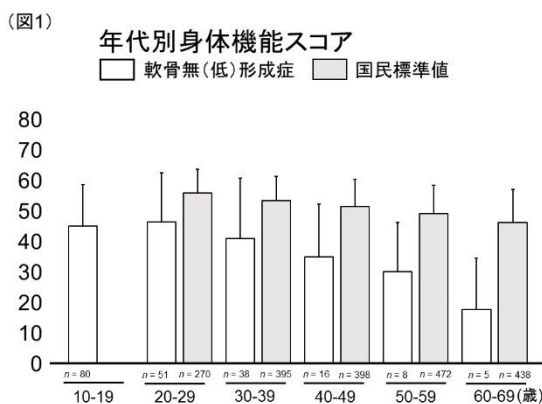
軟骨無(低)形成症は根本的治療法がなく、低身長に対して内科的には成長ホルモン投与(文献 3)、外科的には骨延長術が行われている(文献 4)。また、大後頭孔狭窄や脊柱管狭窄は軟骨無(低)形成症の重篤な合併症である。大後頭孔狭窄により突然死、睡眠時無呼吸症候群、水頭症を発症する(文献 5)。脊柱管狭窄は思春期や成人で手術が必要になることがしばしばある(文献 6)。しかし、これらの治療後の長期成績や健康関連 QOL(Health Related Quality of Life:HRQOL)を検討した報告はほとんどない。本研究では軟骨無(低)形成症患者における HRQOL を明らかにする。

B . 研究方法

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)形成症患者で 10 歳以上を対象とした。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)(文献 7)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ある。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。

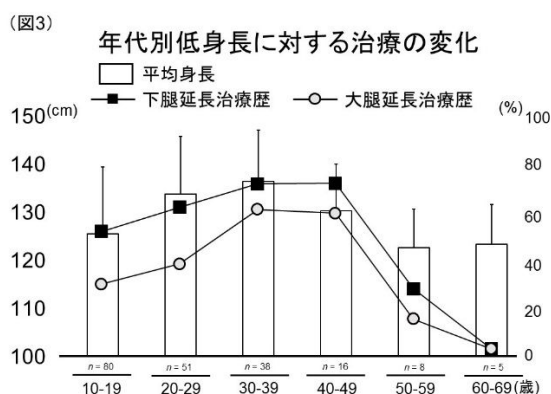
C . 研究結果

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（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る。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った（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る。

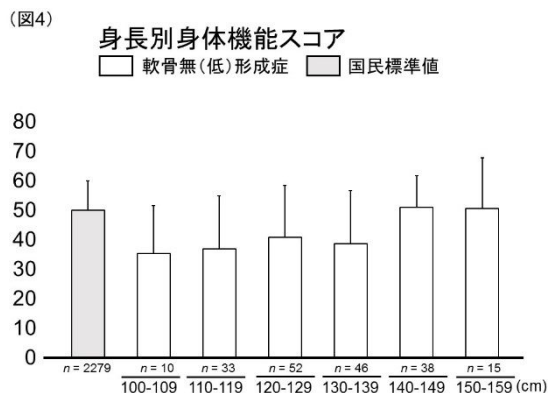


一方、年代別平均身長は30歳代から60歳代にかけて低下することが分かった（図3）。よって、低身長が原因で身体機能スコアが加齢とともに低下する可能性も考えられる。骨延長は主に10歳代で治療を行うので、下腿・大腿骨延長治療歴の割合は10歳

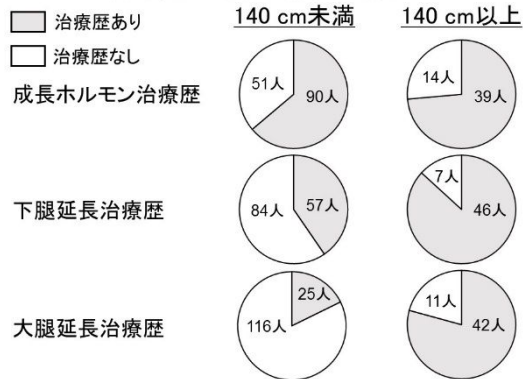
代から20歳代にかけて増加する。また、骨延長は約30年前に始まった治療法であることから、30歳代から60歳代にかけて減少する。このように、年代別骨延長治療の割合に応じて年代別平均身長が変化する（図3）。



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・大腿骨延長である。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（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る（図5）。

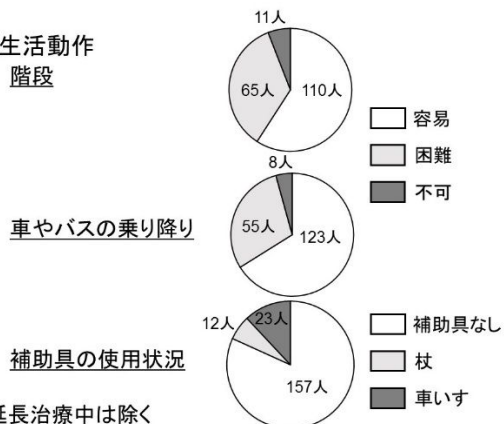


(図5) 低身長に対する各種治療歴



日常生活において低身長のために困ることは多数ある。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。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)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る(図6)。

(図6) 日常生活動作段階

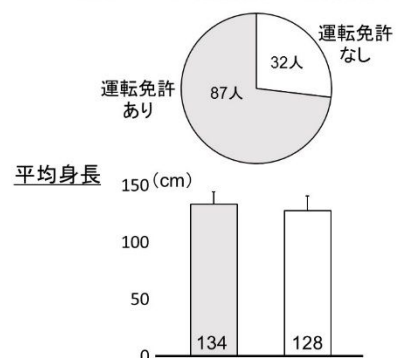


日常生活で工夫されていることは多数ある(図7)。運転免許取得率は比較的高いが、低身長のために車はアクセルとブレーキを手動にする、ペダルを延長するなど改造しないと使用できない患者もいる(図8)。足台を使用している患者は最も多いが、高い台の使用は危険である。また、高い足台を使っても短い上肢のために奥の方に手が届かなくて困ることがある。上腕延長治療歴のある方は少数だが、上腕延長を行うと身体機能スコアは改善傾向を示した(図9)。

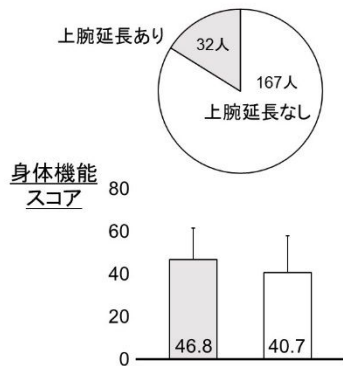
(図7) 日常生活で工夫されている主な内容

- 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

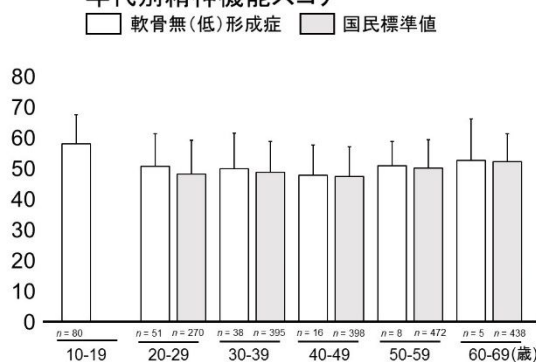


(図9) 上腕延長治療状況と身体機能スコア

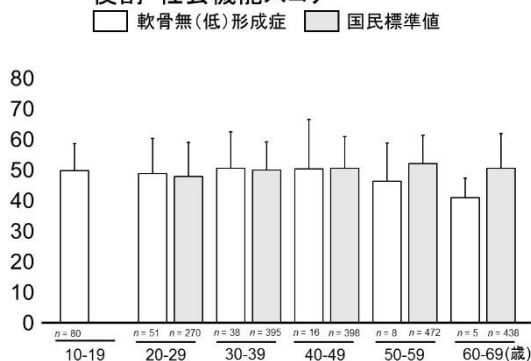


一方、精神機能スコアは、いずれの年代も国民標準値と著変なかった(図10)。しかし、軟骨無(低)形成症に対する職場の理解が足りない、他人からジロジロ見られるなどの精神的苦痛を感じている患者は多い。役割・社会機能スコアは50歳以上でやや低下していた(図11)。

(図10) 年代別精神機能スコア



(図11) 役割・社会機能スコア

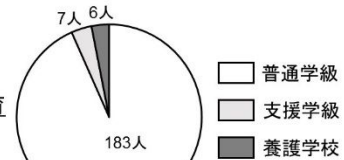


軟骨無(低)形成症の小児患者は普通学級で教育を受けることが多いが、配慮や支

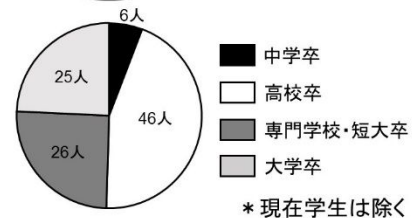
援が必要なことがある。疾患の重症度の高い一部の患者は支援学級や養護学校で教育を受けている(図12)。最終学歴は一般の割合と比較して著変なかった(図12)。既婚者は一般と比較して少ないが、子供がいる患者もいる(図13)。

(図12) 就学状況

小中学校の教育



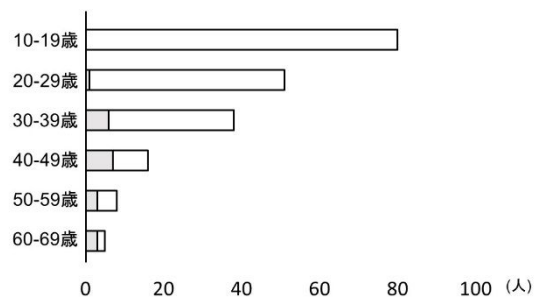
最終学歴



* 現在学生は除く

(図13) 既婚率

非既婚者 既婚者



D. 考察

軟骨無(低)形成症における身体機能スコアは国民標準値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。加齢により脊椎手術が必要になる患者の割合が増えるため、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。

最終身長 140 cm 以上で身体機能スコアは国民標準値と著変なかった。よって、軟骨無（低）形成症に対する低身長の治療は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 以上を目指すのが妥当と考えられる。

E . 結論

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ると最終身長 140 cm 以上を目指す軟骨無（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。

参考文献

1. Rousseau F, et al. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature*. 1994;371:252-254.
2. Shiang R, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell*. 1994;78:335-342.
3. Harada D, et al. Final adult height in long-term growth hormone-treated achondroplasia patients. *Eur J Pediatr*. 2017;176:873-879.
4. Kitoh H, et al. Early and late fracture following extensive limb lengthening in patients with achondroplasia and hypochondroplasia. *Bone Joint J*.

2014;96-B:1269-73.

5. Pauli RM, et al. Prospective assessment of risks for cervicomedullary-junction compression in infants with achondroplasia. *Am J Hum Genet*. 1995;56:732-44.
6. Fortuna A, et al. Narrowing of thoraco-lumbar spinal canal in achondroplasia. *J Neurosurg Sci*. 1989;33:185-96.
7. Ware JE Jr, et al. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473-83.

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, Ohkawara B, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral ossification in mouse model of distraction osteogenesis. *Bone*. 2017;105:42-49
 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*. 2017;7:7371
 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.* 2017;S1268-7731:30126-1.
 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. 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)
 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. 幼年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)
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

骨形成不全症の QOL に関する研究

研究分担者 三島 健一 名古屋大学整形外科助教
研究分担者 芳賀信彦 東京大学リハビリテーション科教授
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 骨形成不全症は、易骨折性や骨変形により小児期に治療が必要になることが多い一方、思春期以降は骨折の頻度が低くなることが知られている。よって、小児期に医療機関を受診され治療を受けることが多いが、成長終了後の長期成績や生活の質を検討した報告は少ない。本研究では思春期および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。54名の骨形成不全症患者から SF-36 により調査した。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。

A . 研究目的

骨形成不全症は、易骨折性や骨変形により小児期に治療が必要となることが多い(文献 1)。内科的治療としてビスフォスフォネート製剤投与が行なわれ骨折頻度の減少のみならず骨密度の増加などの効果も得られている(文献 2)。外科的治療として骨折した際に骨接合術、四肢変形に対して骨切り術、長管骨の骨折変形予防を目的とした髓内釘挿入、脊柱変形に対する矯正固定手術などが行われる(文献 3)。この他に難聴や心臓弁膜症に対する治療が行われているが骨形成不全症の発生頻度は約 2 ~ 3 万人に 1 人とされ希少疾患であることからまとまった報告は少なく、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(文献 4)。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。

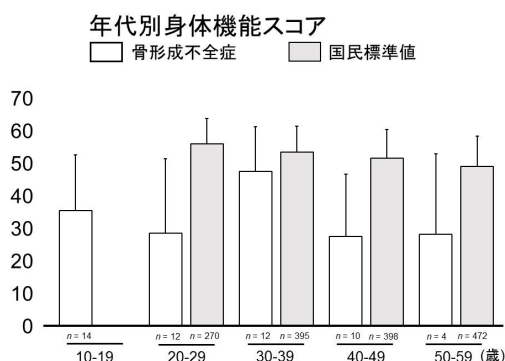
B . 研究方法

共同研究施設(名古屋大学整形外科、大
ン科)に受診歴のある骨形成不全症患者で
10 歳以上を対象とした。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
とが可能である(文献 5)。アンケートは共
同研究施設より発送し、回答が得られた 54
名を調査した。

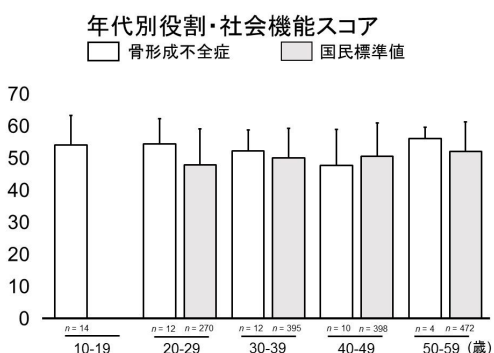
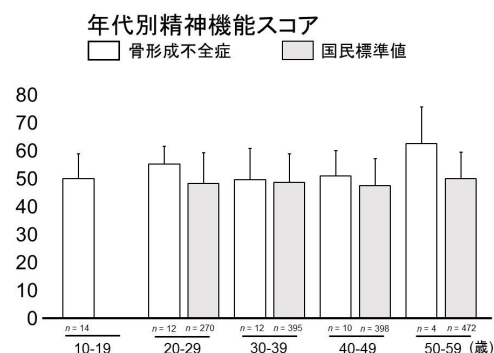
C . 研究結果

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。

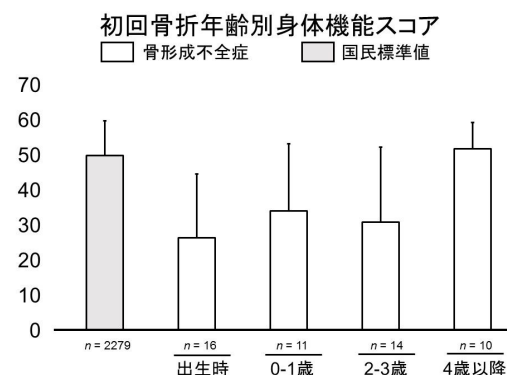


一方、精神機能スコアおよび役割社会スコアはいずれの年代においても国民標準値より有意に下回ることはなかった。

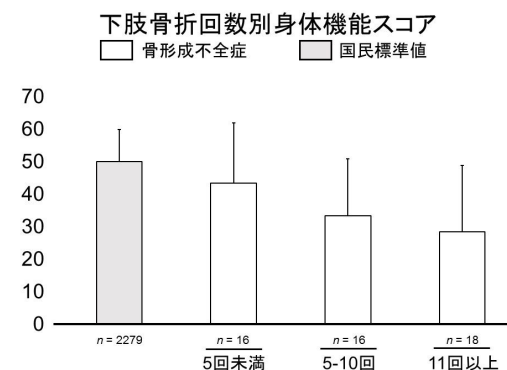


初回骨折年齢が4歳未満の場合、身体機能スコアは国民標準値より有意に低下したが、4歳以上の場合は国民標準値と差は認められなかった。

められなかった。



また、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。



D. 考察

骨形成不全症患者における身体機能スコアは初回骨折が4歳未満の場合、国民標準値より有意に低下する。また、下肢骨折回数が多い患者ほど身体機能スコアは低下する。

本研究において、年代別身体機能スコアは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。この結果は、骨形成不全症患者における骨折頻度は小児期に多く、思春期・成人期に近づくにつれ骨折頻度減少し、加齢に伴い骨脆弱性が悪化することを反映している可能性がある。しかし、年代別の骨折回数を今回は調査していない。また、

身体機能スコアはいずれの年代においても国民標準値と比較して有意に低下していたが、精神機能および役割社会機能スコアは国民標準値よりも有意に下回ることはなかった。

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、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。

参考文献

1. Folkestad L, et al. Fracture Rates and Fracture Sites in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2017;32:125-134.
2. Tsimicalis A, et al. Pain and quality of life of children and adolescents with osteogenesis imperfecta over a bisphosphonate treatment cycle. *Eur J Pediatr.* 2018
3. Scollan JP, et al. The Outcomes of Nonelongating Intramedullary Fixation of the Lower Extremity for Pediatric Osteogenesis Imperfecta Patients: A Meta-analysis. *J Pediatr Orthop.* 2017;37:e313-e316.
4. Rauch F, et al. Osteogenesis imperfecta. *Lancet.* 2004 24;363:1377-85.
5. Ware JE Jr, et al. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection.

Med Care. 1992;30:473-83.

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. Osawa Y, Matsushita M, Hasegawa S, Esaki R, Fujio M, Ohkawara B, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral ossification in mouse model of distraction osteogenesis. *Bone.* 2017;105:42-49

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.* 2017;7:7371
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. 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)
10. 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)
11. 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
12. Tanaka T, Ito H, Oshima H, Haga N, Tanaka S: Total hip arthroplasty in a patient with oto-spondylo-megaepiphyseal dysplasia, planned by threedimensional motion-analyses and full-scale three-dimensional plaster model of bones. *Case Reports in Orthopedics, Volume 2018* (2018), Article ID 8384079, 5 pages
13. 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
14. 芳賀信彦. 骨系統疾患と装具. *Monthly Book Orthopaedics* 30(6) (治療効率をあげる運動器装具療法のコツ): 69-73, 2017.6
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 *日本小児整形外科学会雑誌* 26(1): 120-124, 2017
16. 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

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)
 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. 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)
 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. 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)
29. 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)
30. 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)
31. 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)
32. 中原康雄, 芳賀信彦. 進行性骨化性線維異形成症患者における ADL・QOL の経時的評価. 第 54 回日本リハビリテーション医学会 学術集会 2017/6/8-10 (岡山)
33. 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)
34. 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)
35. 芳賀信彦. 成人後を見据えた小児リハビリテーションの考え方. 第 42 回日本リハビリテーション医学会東北地方会 2017/9/9 (北九州)
36. 芳賀信彦. 成人後を見据えた小児運動器リハビリテーションの考え方. 第 42 回日本リハビリテーション医学会九州地方会 2017/9/10 (山形)
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. 芳賀信彦. 成人骨系統疾患患者の現状と問題点. 第35回小児代謝性骨疾患研究会 2017/12/2(大阪)
41. 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)
42. 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)
43. 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)
44. 岡田慶太, 小崎慶介, 芳賀信彦, 田中栄. 大腿骨偽関節の治療を行った骨形成不全症の1例. 第29回日本整形外科学会骨系統疾患研究会, 2017.12.9(東京)
45. 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)
46. 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)
47. 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)
48. 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)
49. 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

II 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 QOL に関する研究

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 門野 泉 名古屋大学リハビリテーション部助教
研究分担者 山下暁士 名古屋大学メディカル IT センター助教

研究要旨 骨系統疾患は、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が多いが、成長終了後の長期成績や生活の質を検討した報告は少ない。本研究では思春期および成人の II 型コラーゲン異常症患者 23 名、多発性骨端異形成症患者 8 名、骨硬化性疾患患者 8 名、低リン血症性くる病患者 13 名の生活の質を SF-36 により調査した。いずれの疾患も身体機能スコアは国民標準値と比較して有意に低下したが、精神機能および役割・社会機能スコアは国民標準値とほとんど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。2015 年の国際分類では 42 グループ、436 の疾患に分類されており(文献 1) 個々の疾患は稀であるが、全体としては 5,000 出生に 1 人程度発症する。

日本整形外科学会では 1990 年から骨系統疾患患者の登録制度を確立している。軟骨無形成症と骨形成不全症の 2 疾患が代表的であり、発症頻度も群を抜いている。しかし、症例数としては多発性骨端異形成症が第 4 位、低リン血症性くる病が第 6 位、II 型コラーゲン異常症である脊椎骨端異形成症が第 7 位であり、これらも骨系統疾患の中では比較的頻度が高い。また、低リン血症性くる病ではカルシウムやリンを補充する内科的治療法が存在するが(文献 2)、II 型コラーゲン異常症、多発性骨端異形成

症、大理石骨病などの骨硬化性疾患には内科的に有効な治療法が存在しない。これら疾患に合併する O 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(文献 3,4) しか、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 II 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患者における HRQOL を明らかにし、疾患概念の確立と予後予測因子の同定などを目的とする。

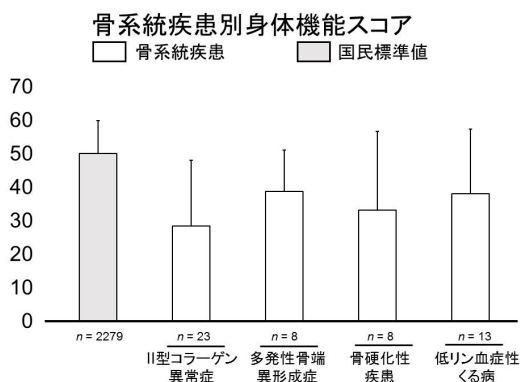
B . 研究方法

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 II 型コラーゲン異常症(脊椎骨端異形成症、Stickler 症候群、脊椎骨端骨幹端異形成症、耳脊椎巨大骨端

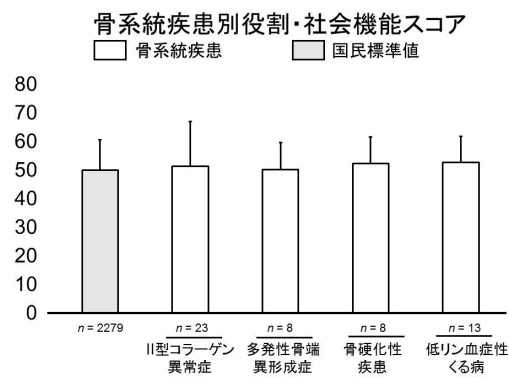
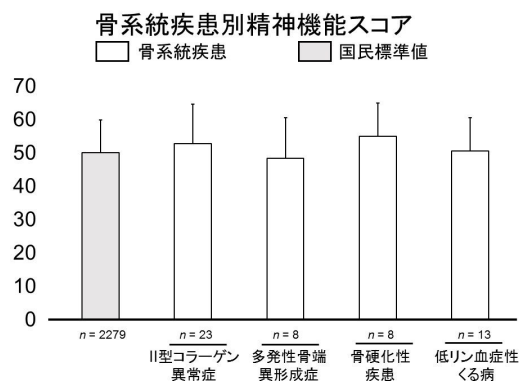
異形成症など)、多発性骨端異形成症(偽性軟骨無形成症を含む)、骨硬化性疾患(大理石骨病、濃化異骨症、骨斑紋症など)、低リン血症性くる病患者患者で 10 歳以上を対象とした。年齢、最終身長などの問診表に加え、包括的健康尺度は SF-36 (MOS Short-Form 36-Item Health Survey) ver.2.0 日本語版を使用し調査を行った。SF-36 は、身体機能スコア (Physical component summary: PCS)、精神機能スコア (Mental component summary: MCS)、役割・社会機能スコア (Role/Social component 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ある(文献 5)。アンケートは共同研究施設より発送し、回答が得られた 52 名を調査した。

C. 研究結果

II 型コラーゲン異常症患者 23 名、多発性骨端異形成症患者 8 名、骨硬化性疾患患者 8 名、低リン血症性くる病患者 13 名より解析可能な回答を得た。身体機能スコアは、II 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いずれの骨系統疾患においても国民標準値より有意に低下していた(下図)。



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(下図)。



D. 考察

II 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において、身体的 QOL が国民標準値より低下する一方、精神および役割・社会 QOL は国民標準値と著変ないという結果は他の骨系統疾患にも共通するものであった。

4 疾患のうち、最も身体スコアが低値だった II 型コラーゲン異常症では、高頻度に早発の変形性関節症あるいは変形性脊椎症が発症するため、疼痛や関節機能障害に伴う身体スコアの低下が示唆された。本症ではまた、下肢のアライメント異常(内反膝、外反膝)を呈するものが多く、下肢変形も変形性関節症発症のリスクとなり得るため、

小児期に可能な限り下肢のアライメントを整えておくことが重要であると思われる。現在では、片側骨端線抑制術による下肢変形矯正がさかんに行われているため、本症においても年少時から手術的な介入を考慮してもよいかもしれない。

次に身体スコアの低かった骨硬化性疾患では、頭蓋骨や顔面骨の硬化に伴う脳神経症状による QOL 低下が示唆された。著明な骨硬化により神経の除圧が困難となり、頻回の手術的加療を要するものもあった。また大理石骨病では、骨折の遷延治癒、偽関節により長期間の ADL 制限を余儀なくされたり、治療介入が必要となった例が認められた。本症の長期予後に関しては、脳神経症状や成人期以降の骨折が危険因子と考えられた。

低リン血症性くる病では、小児期には内服治療(活性型ビタミンD製剤やリン製剤)を受けているものが多かったが、成人期まで継続しているものは少なかった。本アンケート調査では、年齢が比較的若年であったことから、骨軟化症に伴う骨痛や筋力低下などの障害は少なかったが、根本的な代謝異常は継続しているため、内服治療の終了による機能障害には今後十分に注意を払う必要があると思われる。

多発性骨端異形成症でも下肢関節の障害(変形性関節症)を訴えるものが多かった。II型コラーゲン異常症と同様、関節軟骨基質の異常を伴う脆弱な関節軟骨に過度の力学的不可がかかり、下肢関節では早発の変形性関節症が発症しやすいことが考えられる。関節軟骨を長期にわたり保護するためには、小児期より過激な運動を避けるなどの日常生活指導を組み入れることも考慮す

べきかもしれない。

今回の検討では各疾患の症例数が少なく、年代別に分けて QOL を検討することは困難であった。また、年齢や外科的治療介入を考慮しなかった。今後は症例数を増やし、成人期の骨系統疾患患者の 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

II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における身体能力は健常人と比較して下回るが、精神的・社会的 QOL は健常人とほとんど変わらない。今後は解析症例数を増やし年代や治療歴を考慮して検討する必要がある。

参考文献

1. Bonafe L, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A*. 2015; 167: 2869-2892.
2. Fujiwara M, et al. Treatment of Hypophosphatemic Rickets with Phosphate and Active Vitamin D in Japan: A Questionnaire-based Survey. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2013;22:9-14.
3. Bayhan IA, et al. Valgus Hip Osteotomy in Children With Spondyloepiphyseal Dysplasia Congenita: Midterm Results. *J Pediatr Orthop*. 2017
4. Stevens PM, et al. Multilevel guided growth for hip and knee varus secondary to chondrodysplasia. *J Pediatr Orthop*. 2012;32:626-30.
5. Ware JE Jr, et al. The MOS 36-item

short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473-83.

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. Osawa Y, Matsushita M, Hasegawa S, Esaki R, Fujio M, Ohkawara B, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral ossification in mouse model of distraction osteogenesis. *Bone*. 2017;105:42-49
9. 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
10. 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. 2018;36:300-308
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. 2017;S1268-7731: 30126-1.
 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. 2018;27:31-34
 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. 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
 16. 川村佑介、平岩秀樹、濱田恭、小田智之、山下暁士、宮本健太郎、松川哲也、片岡祐司、良田洋昇、酒井忠博. 陳旧性肩関節脱臼骨折に対して鏡視下手術を施行した2例. JOSKAS 42;50-51, 2017
 17. 山下暁士、平岩秀樹、濱田恭、小田智之、宮本健太郎、岸本烈純、土谷早穂、大羽宏樹、川村佑介、酒井忠博. 関節鏡下バンカート修復術後の吸収性アンカーと非吸収性アンカーの骨孔径変化の比較. JOSKAS 42;36-37, 2017
 18. 平岩秀樹、酒井忠博、濱田恭、大野洋平、小田智之、山下暁士、宮本健太郎、岸本烈純、土谷早穂、大羽宏樹、川村佑介. 反復性肩関節脱臼に対する空気を用いた関節造影CTの診断能の検討. 肩関節 41;649-652, 2017
 19. 門野 泉 小児期の運動器障害—下肢障害—. Jpn J Rehabil Med 55;34-39, 2018
- ## 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. 臼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)
 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. 山下暁士、酒井忠博、平岩秀樹、濱田恭、大野洋平、宮本健太郎、土谷早穂、大羽宏樹、川村佑介. 追跡率は検定の結果をどれだけゆがめるか. 第 44 回日本肩関節学会 2017.10.6-8 (東京)
38. 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)
39. 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)
40. 門野泉、岡田貴士、菱田愛加、杉山純也、杉浦英志、西田 佳弘. 小児脳腫瘍に対するリハビリテーションの経験. 第 1 回日本リハビリテーション医学会秋期学術集会. 2017.10.29 (大阪)
41. 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)
42. 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)
43. 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)
44. 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)
45. 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)
46. 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)
47. 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)
48. 門野泉、岡田貴士、菱田愛加、杉山純也、杉浦英志、西田 佳弘. 当院における認知症サポートチームの活動について. 第 42 回日本リハビリテーション医学会中部東海地方会. 2018.3.3 (名古屋)
49. Osawa Y, Matsushita M, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Bone formation was promoted in mouse model of distraction osteogenesis with gain-of-function mutations in Fgfr3. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2018.3.10-13 (New Orleans)
50. 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

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	弯曲骨異形成症概説	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

大園恵一	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
大園恵一	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	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
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, Zaccari 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

Hayashi K, Nishiwaki K, Kako 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
Ishizuka S, Sakai T, Hiraiwa H, Hamada T, Warren K, Ono Y, Nakashima M, Matsukawa T, Oda T, Takamatsu A, Yamashita S, Ishiguro N	Hypoxia-inducible factor-2α 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, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio Linda A, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fujita J, Goldberg G, Säven dahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Mad dock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Högl er 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, hypoxia, 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 life span 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, Toriki T, Ito E, Yamamoto T, Kokubu C, Takeeda 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, Yorifuji 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, Kitahara T, Fujiwara M, Hori Y, Kogaki S, O	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, Nowotschin 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, Yasuhiro 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, Higino 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
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-Mullerian 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
Goto M, Haga N, Yokota K, Takamizawa K, Takedani 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, Haga 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, Haga 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, Haga 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, Haga 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, Haga 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, Takao 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
Ishizuka S, Sakai T, Hiraiwa H, Hamada T, Warren 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
Oda T, Sakai T, Hiraiwa H, Hamada T, Ono Y, Nakashima M, Ishizuka S, Matsukawa T, Yamashita S, Tsuchiya S, Ishiguro N	Osteoarthritis-derived chondrocytes are a potential source of multipotent progenitor cells for cartilage tissue engineering	Biochem Biophys Res Commun	479(3)	469-475	2016年
Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Ishiguro N, Ohno K, Kitahoh 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, Kogono 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	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, Ulrich 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 Orthop Res	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 oto-spondylo-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, 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
Nakahara Y, Kitoh H, Nakashima Y, Tsuchida 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 Japa	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