希少骨系統疾患に関する臨床像とX線学的特徴の調査研究
研究分担者 岡田慶太 東京大学医学部附属病院 講師

研究要旨：骨系統疾患の中でも希少疾患である、多中心性手根骨足根骨溶解症と偽性軟骨無形成症を中心に臨床像とX線学的特徴を調査した。小児から成人まで幅広い年齢を横断的、縦断的に調査することで自然経過を理解し、ADL低下につながる要因を明らかにした。

A. 研究目的

多中心性手根骨足根骨溶解症および偽性軟骨無形成症の臨床像とX線学的特徴を小児期から成人期にかけて調査し、ADL低下をもたらす要因を明らかにすること。

B. 研究方法

東京大学医学部附属病院と関連施設で診療を行っている多中心性手根骨足根骨溶解症（MCTO）5名と偽性軟骨無形成症（PSACH）19名について臨床所見とX線所見からADLに関わる因子を抽出した。

（倫理面への配慮）

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）、遺伝子治療等臨床研究に関する指針（平成31年厚生労働省告示第48号）、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針（平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）を遵守し、当院で倫理審査を行った『整形外科疾患の治療成績・予後に関する後ろ向き研究』審査番号：2674-(7)に沿って研究を行った。

C. 研究結果

MCTO 5名、（男1名 女4名）平均年齢19歳（5-33歳、中央値：11歳、）うち2名は透析をおこなっていた。透析導入の2名は歩行困難で、車椅子中心の生活であり、骨溶解も手足にとどまらず、股関節などの大関節にも及んでいた。透析を行っていない3名は独歩可能で、骨溶解は手足に限定されていた。手根骨は全例で成長と共に溶解が進行していたが、足根骨は症例によって骨溶解の程度はさまざまであった。透析導入の1名は33歳時に心不全のため他界していた。非透析例には親子例が含まれており、表現型は酷似していた。両者とも骨融解の進行は8歳前後をピークに落ち着いたものの、手の力が弱く、日常生活で荷物の運搬や調理時に困ることが多かった。側弯は2例で見られ、いずれも骨融解が中学生以降も進行した症例であった。

PSACHは19例おり、うち成人16例(23-83歳、中央値38歳)、小児3例（5-11歳、中央値5歳）であった。

小児では運動発達遅滞は見られず、全例で1歳頃に歩行を開始していた。3歳前後で動揺性歩行が見られ、診断に至った。経時的には内反膝と足関節の内反が進行し、膝痛、足関節痛をもたらしていた。小学校就学前後には長距離歩行が困難となり、車椅子の併用が必要であった。

成人では9例で脚延長や矯正骨切り術など外科的治療が行われていた。最終診察時の移動能力は独歩5名、杖歩行5、車椅子6名であった。全例で変形性関節症が見られ、股関節と足関節の変性が強い症例ほどADLが低下していた。一方で、膝関節の変性は他関節と比べ軽度であったものの、疼痛は強く関節注射など頻回に行われていた。脚延長などの手術歴と最終ADLに相関は見られなかった。脊椎変性は全例にみられたが、手術を要した症例は頸髄症の1例のみだった。側弯は50度を超える重症例が1例あった。

D. 考察

MCTOは手根骨と足根骨を中心に骨溶解が生じる疾患であるが、今回の結果より腎機能不全を合併する症例では大関節にも骨溶解が見られることが分かった。また、年齢と共に骨融解が進行する症例としない症例があり、進行する例では側弯症を合併していた。MCTOの原因遺伝子である*Mafk*は腎臓の発生に重要な役割を果たすことが知られているが、本疾患の児でも腎機能障害がない症例も多い。症例は少ないものの、腎障害を伴う症例ほど大関節の骨溶解が重度であり、重症度との関連性が示唆された。

PSACHの原因遺伝子*COMP*であり、軟骨基質に重要な蛋白であるが、幼少期には運動発達を始め、異常を示さない。しかしながら成長と共に進行性に下肢変形が生じ、歩行障害をもたらすことが分かった。全例で関節軟骨の変性がみられ、重度の変形性関節症も多かった。ほとんどが人工関節置換術の適応となる症例であったが骨格の大きさや形態により適正なインプラント選択ができないことおよび多関節罹患により適切な下肢アラインメントが得られず、手術が困難だった。

E. 結論

骨系統疾患の中でも非常に稀なMCTOとPSACHの臨床像とX線学的特徴を評価し、関節罹患数および股関節など大関節の変形によりADLが低下することが分かった。

さらなる長期経過を観察し、早期に下肢アラインメントに対し手術介入を行うことがADLに与える影響を調査していく予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

第95回日本整形外科学会学術集会：骨系統疾患を疑う臨床所見

岡田 慶太, 田中 栄
2022年5月、神戸

第34回骨系統疾患研究会:多中心性手根骨足根骨溶解症の4例

岡田 慶太, 滝川 一晴, 田中 栄
2022年11月、横浜

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