別紙３

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

成人期の骨形成不全症患者における心血管合併症に関する研究

研究分担者　宮崎大学小児科　特別助教　兒玉　祥彦

研究要旨：骨形成不全症では、骨折だけでなく、特に成人期には血管脆弱性や心臓弁膜症が問題となり得る。本研究では、成人期の骨形成不全症患者における心血管合併症の頻度について明らかにするために、成人期の骨形成不全症患者をリクルートし、心血管合併症の研究を行なった。これまで 23 名の成人患者を対象に、循環器系合併症の調査を実施した。心血管合併症の割合が、健常者と比較して高いことが示唆される結果であった。引き続き研究を継続中である。

Ａ．研究目的

骨形成不全症は、1-2 万人に１出生に発生する先天性の骨系統疾患である。I 型コラーゲン遺伝子異常による易骨折性が主症状であり、患者の多くは小児期から骨折や骨変形を繰り返しながら成人期に到達する。

本疾患患者は、骨折が主な問題であることから、従来、内科的問題に関してはほとんど関心が払われてこなかった。しかし本疾患においては、骨折だけでなく、特に成人期には血管脆弱性や心臓弁膜症が問題となり得る。このような多領域横断型の疾患では、疾患の全体像が把握されにくく、厚生労働行政における対応も不十分となりやすい。

本研究では、骨形成不全症患者の成人期心血管合併症に関して調査し、有病率や治療適応を明らかにすることを目的としている。多領域横断型の疾患において、疾患の全体像と問題を明らかにする試みでもある。

Ｂ．研究方法

医療機関において骨形成不全症と診断された30歳から79歳の患者を、インターネット、患者会、小児病院および小児整形外科専門施設を通じて直接アプローチしてリクルートした。首都圏に設定した検査医療機関への受診を促し、同意を頂いた患者に①心エコー②頭部MRI/MRAを実施、結果を集計した。

（倫理面への配慮）

本研究は治験ネットワーク福岡の倫理審査委員会での承認に基づいて実施した。被験者として適切と思われ、研究参加を希望する者に対し、本研究について、倫理委員会で承認された説明文書を用いて十分な説明を行い実施した。

Ｃ．研究結果

これまでに23名の患者（女性 14名）が参加し、平均年齢は43.9±9.3歳、重症度は軽症4名、中等症9名、重症10名であった。頭部MRI/MRAでの脳動脈瘤0名、頸動脈瘤3名、頭蓋底陥入症3名であった。心エコーでの中等度以上の弁逆流は1名にみられ、健常者におけるz-score 2以上の大動脈径の拡大は2名にみられた。

Ｄ．考察

30代から70代の日本人における脳動脈瘤（C3-C5の頸動脈瘤を含む）の有病率は3.2%と報告されている。年齢階層別に有病率には異なるものの、今回の対象患者から得られた動脈瘤の割合は、13.0%であるため、有病率が高いものと思われる。その一方で弁膜症や大動脈拡大の有病率は高くなかった。欧米で実施された先行研究では中等度以上の僧帽弁閉鎖不全症を7.1%、大動脈弁閉鎖不全症を10.7%に認めると報告されており、本邦の患者群では異なる結果となることが予想される。引き続き患者のリクルートと検査実施を継続し、詳細な検討を進めたい。

Ｅ．結論

骨形成不全症患者の心血管系合併症の評価を行い、現段階では頚部動脈瘤を有する患者が多い傾向の一方で、弁膜症や大動脈拡大の患者は少なかった。骨形成不全症における心血管系合併症の有病率を明らかにするため、今後も研究を進めたい。