

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

骨系統疾患マニュアル改訂第3版編集に関する研究
研究分担者 鬼頭浩史 あいち小児保健医療総合センター・副センター長

研究要旨：骨系統疾患に関する本邦におけるバイブル的な教科書である「骨系統疾患マニュアル」を15年ぶりに全面的に改定し、2022年12月に刊行した。臨床所見、画像所見、遺伝子診断、国際分類の概説からなる総論と、83疾患の解説からなる各論、診断に役立つ文献・サイトの紹介から構成され、エキスパートの最新の知見と希少な画像をふんだんに掲載した一冊となった。

A. 研究目的

骨系統疾患に関する本邦におけるバイブル的な教科書である「骨系統疾患マニュアル」は1994年に初版が、2007年に第2版が刊行された。その後、分子生物学、遺伝子工学の飛躍的な発展により、骨系統疾患における原因遺伝子の同定、病態の解明、治療法の確立などが加速的に進んできた。それに伴って第2版刊行以降、骨系統疾患の国際分類は2010年、2015年、2019年と改訂がなされており、本マニュアルも最新の情報を含んだ改訂が待たれていた。そこで、2021年に日本整形外科学会と連携して、骨系統疾患マニュアル改訂ワーキンググループ（WG）を立ち上げた。本研究班からは鬼頭浩史、宮寄治、岡田慶太の3名がWGに参加し、日本整形外科学会小児整形外科委員会と共同でマニュアルの改訂作業を行うこととなった。

B. 研究方法

総論と各論から構成した。総論として、骨系統疾患の①臨床所見 ②画像所見 ③遺伝子診断 ④国際分類の概説を取り上げた。各論は最新の国際分類（2019年版）をベースに、①根本的治療法が確立している疾患（軟骨無形成症、低ホスファタゼ症、低リン血症性くる病、ムコ多糖症など）、②頻度が高い疾患（骨形成不全症、2型コラーゲン異常症、多発性軟骨性外骨腫症など）を優先的に選択した。その他、臨床医が知っておくべき重要な疾患、日常診療で遭遇する可能性のある疾患などを列挙し、各疾患の本邦におけるエキスパートに執筆を依頼した。辞典的な活用も考慮し、レントゲン写真など図を多く駆使して1つの疾患を見開き2ページにまとめて解説した。なお、日本医学会により「優性遺伝」「劣性遺伝」に代わる遺伝学用語として、「顕性遺伝」「潜性遺伝」が推奨されたため、本マニュアルでは「顕性遺伝（優性遺伝）」「潜性遺伝（劣性遺伝）」と表記した。

（倫理面への配慮）

臨床写真、レントゲン写真などは個人が特定できないように目隠し、あるいは個人情報をもマスクした形で全て掲載した。

C. 研究結果

219ページにわたり、国際分類に準拠した83疾患を掲載し、2022年12月15日に改訂第3版を刊行した。本研究班からは鬼頭浩史、澤井英明、松下雅樹、芳賀信彦、室月淳、宮寄治、岡田慶太、道上敏美（執

筆順）の8名が総疾患の約1/4にあたる21疾患に関して執筆した。また本マニュアルでは、「骨系統疾患とは」骨や軟骨などの骨格を形成する組織の発生・分化・成長の障害により、全身の骨格の形態や構造、恒常性維持に異常をきたす疾患群である、と明確に定義した。すべての原稿を、WGと日本整形外科学会小児整形外科委員会にて査読、編集して刊行に至った。

D. 考察

エキスパートの最新の知見と希少な画像が見開き2ページにわかりやすく掲載されており、骨系統疾患の診断の手引きとしての役割を有する。実臨床に役立つ情報、かつ現時点での最新の情報を網羅しており、専門医のみならず非専門医に対しても骨系統疾患に対する理解を深め、臨床に役立つ内容の教科書だと思われる。

E. 結論

骨系統疾患マニュアルを約15年ぶりに全面的に改訂し、刊行した。

F. 健康危険情報

—○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
—(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)—

G. 研究発表

1. 論文発表
 1. **Kitoh H.**, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Sawamura K. Disease-specific complications and multidisciplinary interventions in achondroplasia. *J Bone Miner Metab* 40 (2):189-195, 2022
 2. Ajimi A, Matsushita M, Mishima K, Hagan N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Imagama S, **Kitoh H.** Inconvenience and adaptation in Japanese adult achondroplasia and hypochondroplasia: A cross-sectional study. *Clin Pediatr Endocrinol* 31(1):18-24, 2022
 3. Takemoto G, Matsushita M, Okamoto T, Ito T, Matsuura Y, Takashima C, Chen-Yoshikawa TF, Ebi H, Imagama S, **Kitoh H.** Ohno K, Hosono Y. Meclozine attenuates the MAPK pathway in mammalian chondrocytes and ameliorates FGF2-induced bone hyperos

- sification in larval zebrafish. *Front Cell Dev Biol* 9:694018, 2022
4. **Kitoh H**, Kaneko H, Kitamura A, Sawamura K. Femoral lengthening with enzyme replacement therapy in an adolescent patient with prenatal benign hypophosphatasia: A case report. *J Orthop Sci (Online ahead of print)*
 5. Sawamura K, Mishima K, Matsushita M, Kamiya Y, **Kitoh H**. A cross-sectional nationwide survey of osteosclerotic skeletal dysplasia in Japan. *J Orthop Sci* 27(5):1139-1142, 2022
 6. Mishima K, Kamiya Y, Matsushita M, Imagama S, **Kitoh H**. Bypass of epiphyseal fragmentation following early Salter innominate osteotomy and its clinical relevance in Legg-Calvé-Perthes disease. *J Pediatr Orthop* 42:239-245, 2022
 7. Mishima K, Kamiya Y, Matsushita M, Imagama S, **Kitoh H**. Predictive ability of inflammatory markers and laboratory parameters in Legg-Calvé-Perthes disease: A single-center retrospective comparative study. *Medicine* 101(11):e29061, 2022
 8. **Kitoh H**, Sawamura K, Kaneko H, Kitamura A, Matsuyama S. Scurvy as a differential diagnosis of diffuse musculoskeletal pain in children: two case reports. *JOS Case Rep* 1:11-14, 2022
 9. Sawamura K, **Kitoh H**, Kaneko H, Kitamura A, Hattori T. Appropriate surgical timing of Salter innominate osteotomy for residual acetabular dysplasia in children. *J Pediatr Orthop* 42:e971-e975, 2022
 10. Sawamura K, **Kitoh H**, Kaneko H, Kitamura A, Hattori T. Prognostic factors for mobility in children with osteogenesis imperfecta. *Medicine* 101(36):e30521, 2022
 11. Kato D, Matsushita M, Takegami Y, Mishima K, Kamiya N, Imagama S, **Kitoh H**. Gain-of-function of FGFR3 accelerates bone repair following ischemic osteonecrosis in juvenile mice. *Calcif Tissue Int* 111(6):622-633, 2022
 12. **Kitoh H**, Izawa M, Kaneko H, Kitamura A, Matsuyama S, Kato K, Ogi T. Two children with hypophosphatasia with a heterozygous c.1559delT variant in the *ALPL* gene, the most common variant in Japanese populations. *Bone Rep* 17:101626, 2022
 13. Kamiya Y, Matsushita M, Mishima K, Ohkawara B, Michigami T, Imagama S, Ohno K, **Kitoh H**. Meclozine ameliorates bone mineralization and growth plate structure in a mouse model of X-linked hypophosphatemia. *Exp Ther Med* 25(1):39, 2022
 14. Mishima K, Okabe YT, Mizuno M, Ohno K, **Kitoh H**, Imagama S. Efficacy of soluble lansoprazole-impregnated beta-tricalcium phosphate for bone regeneration. *Sci Rep* 12:20550, 2022
 15. **Kitoh H**, Kamiya Y, Mishima K, Matsushita M, Kaneko H, Kitamura A, Sawamura K, Matsuyama S. Guided growth for coronal lower limb deformities in skeletal dysplasia. *J Pediatr Orthop B* 32(2):157-164, 2023
 16. Sawamura K, Hamajima T, Izawa M, Kaneko H, Kitamura A, **Kitoh H**. Changes of the lower limb deformity in children with FGFR3-related hypophosphatemic rickets treated with Burosumab: A single center prospective study. *J Pediatr Orthop B (Online ahead of print)*
 17. Matsushita M, **Kitoh H**, Mishima K, Kamiya Y, Kato D, Takemoto G, Sawamura K, Ueno S, Nakai Y, Nishida K, Imagama S. Phase 1b study of repurposing meclizine hydrochloride in children with achondroplasia. *PLoS One* (accepted)
 18. Kawashima I, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Osawa Y, Ohkawara B, Ohno K, **Kitoh H**, Imagama S. Activated FGFR3 suppresses bone regeneration and bone mineralization in an ovariectomized mouse model. *BMC Musculoskelet Disord* 24(1):200, 2023
2. 学会発表
 1. **鬼頭浩史**. 診断に難渋した小児運動器疾患. 第20回知多半島整形外科連携セミナー. 2022.3.26 (名古屋)
 2. Sawamura K, **Kitoh H**, Kaneko H, Kitamura A, Matsuyama S, Mishima K, Matsushita M, Kamiya Y, Hattori T. Appropriate surgical timing of Salter innominate osteotomy for residual acetabular dysplasia. 40th European Pediatric Orthopaedic Society. 2022.4.6-9. (Copenhagen, Denmark)
 3. **鬼頭浩史**. びまん性の疼痛を訴える小児—症例報告—. 名古屋大学整形外科合同カンファレンス. 2022.4.14 (名古屋)
 4. **鬼頭浩史**. 軟骨無形成症における整形外科的な問題. 第95回日本整形外科学会. 2022.5.19-22 (神戸)
 5. **鬼頭浩史**. 全身痛と歩行困難をきたした小児型HPPの1例. 第64回日本小児神経学会. 2022.6.5 (高崎)
 6. **鬼頭浩史**. 診断までに時間を要した小児運動器疾患. 愛知県整形外科医会教育研修講演会. 2022.6.25 (名古屋)
 7. **鬼頭浩史**. 骨系統疾患—最新の話—. 第10回中国四国小児整形外科研究会. 2022.7.30 (米子)
 8. **Kitoh H**. Japan paediatric orthopaedist perspective: Case studies of genetic testing for skeletal dysplasias in Japan. APAC 2nd Skeletal Dysplasia Expert Meeting. 2022.8.6 (Web)
 9. **鬼頭浩史**. 低ホスファターゼ症の基礎と臨床. 第37回日本整形外科学会基礎学術集会. 2022.10.13-14 (宮崎)
 10. **鬼頭浩史**. Current ACH management and unmet needs upon international consensus statement. Japan vosoritide physician advisory board 2022. 2022.11.20 (Web)
 11. **鬼頭浩史**. 幼児O脚の鑑別診断. クリースピータXLH地域連携セミナー. 2022.12.12 (Web)

12. **鬼頭浩史**. 医原性の下肢短縮をきたした濃化異骨症. 第4回東海地区骨系統疾患研究会. 2022.1.21 (名古屋)
13. Funahashi H, Matsushita M, Mishima K, Okawara B, Kamiya Y, Ohno K, **Kitoh H**, Imagama S. Long-term administration of meclozine for the treatment of achondroplasia using a mouse model. Orthopaedic Research Society 2023 Annual Meeting. 2023.2.10-14 (Dallas)
14. **鬼頭浩史**. 顎顔面変形を伴う骨系統疾患. 第15回東海craniofacial conference. 2023.3.18 (大府)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし