

整形外科疾患に関する研究

研究分担者 鬼頭浩史(名古屋大学整形外科)

研究要旨

小児慢性疾患である偽性軟骨無形成症、多発性軟骨性外骨腫症、TRPV4 異常症、点状軟骨異形成症、内軟骨腫症、2 型コラーゲン異常症、ピールズ症候群およびラーセン症候群につき、日本整形外科学会および日本小児整形外科学会と連携して本邦における情報を収集し、それら疾患の疾患概要、診断の手引き、申請用の医療意見書を作成した。また、胸郭不全症候群、骨硬化性疾患、進行性骨化性線維異形成症に関して小児慢性特定疾病調査票、疾患概要などを作成して新たに小児慢性疾患へ申請し、承認を受けた。さらに、新たに「骨系統疾患」という分類をもうけ、軟骨無形成症、軟骨低形成症、骨形成不全症、低ホスファターゼ症、大理石骨病、偽性軟骨無形成症、骨硬化性疾患、進行性骨化性線維異形成症、多発性軟骨性外骨腫症、TRPV4 異常症、点状軟骨異形成症、内軟骨腫症、2 型コラーゲン異常症、ピールズ症候群およびラーセン症候群の 15 疾患を組み入れた。併せて、e-learning 用の骨系統疾患に関する概説や試験問題を作成した。軟骨無形成症および骨形成不全症に関しては、成人期における QOL 調査を実施した。

A. 研究目的

整形外科領域の先天性難治性疾患について、小児慢性特定疾病対策を社会実現するため、その推進に寄与するデータを構築し、実践的基盤を提供することを目的とする。

B. 研究方法

平成 28 年度以降、新たに小児慢性疾患に認定された骨疾患(偽性軟骨無形成症、多発性軟骨性外骨腫症、TRPV4 異常症、点状軟骨異形成症、内軟骨腫症、2 型コラーゲン異常症、ピールズ症候群およびラーセン症候群)について、関連学会(日本整形外科学会、日本小児整形外科学会)や厚労省政策研究班(澤井班、鬼頭班)と連携して、疾患のデータを集積し、診断の手引きや医療意見書を作成する。

小児慢性特定疾病に該当すると思われる先天性骨疾患について情報を収集し、新たに申請する。併せて、内分泌疾患などに分類されていた骨疾患

を見直し、骨系統疾患という新たな分類を設けて該当疾患を検討する。

小慢指定医の研修を目的とした e-learning 用のウェブサイトの開設を目指し、骨系統疾患に関する講習用スライドの作成およびテスト問題の作成を行う。

成人移行期支援のあり方を検討する目的で、各種骨系統疾患の成人期における QOL 調査を実施して、生活実態や社会支援等に関するデータを収集する。

(倫理面の配慮)

本調査は、研究利用について同意がなされている小児慢性特定疾病登録データを用いて行われており、国立成育医療研究センター倫理審査委員会による倫理審査(受付番号:1637)による承認済である。

C. 研究結果

偽性軟骨無形成症、多発性軟骨性外骨腫症、TRPV4 異常症、点状軟骨異形成症、内軟骨腫症、2

型コラーゲン異常症、ピールズ症候群およびラーセン症候群の疾患概念、診断の手引き、申請用の医療意見書を作成した。

胸郭不全症候群、骨硬化性疾患、進行性骨化性線維異形成症に関して小児慢性特定疾病調査票、疾患概要などを作成して新たに小児慢性特定疾病へ申請し、平成30年度から小慢に認定されることとなった。また、新たに「骨系統疾患」という分類をもうけ、軟骨無形成症、軟骨低形成症、骨形成不全症、低ホスファターゼ症、大理石骨病、偽性軟骨無形成症、骨硬化性疾患、進行性骨化性線維異形成症、多発性軟骨性外骨腫症、TRPV4 異常症、点状軟骨異形成症、内軟骨腫症、2型コラーゲン異常症、ピールズ症候群およびラーセン症候群の15疾患が平成30年度には「骨系統疾患」に組み込まれることとなった。

小児慢性特定疾病指定医研修サイトに掲載する e-learning 用の「骨系統疾患」に関する概説および試験問題を作成した。

10歳以上の軟骨無形成症患者201名、骨形成不全症50名に対してQOLアンケート調査を実施した。軟骨無形成症では、精神的スコアは健常者と差はないものの、身体的スコアはいずれの年齢層においても健常者より低く、特に加齢とともに低下することが明らかとなった。また、脊柱管狭窄症などを合併するとさらに身体的スコアが低下した。興味深いことに、身長が140cm以上の患者は140cm未満のものに比較して、有意に身体的スコアが高かったことから、小児期の本症の治療戦略としては、身長に関しては140cmを目標とすればよいことが明確となった。

D. 考察

新たに骨系統疾患という分類が設けられたことにより、疾患概念の理解が深まるとともに、疾病の状態の程度が改訂された。骨系統疾患では小児期よりさまざまな整形外科的治療が必要となり、対象基準に「外科的治療を行う場合」が含まれた意義は大きい。また、四肢変形や脊柱変形に関しても、大腿脛骨角(femorotibial angle : FTA)、Cobb角の具体的な角度が明記されたことにより、対象基準が明確化した。

400種類以上にも分類される骨系統疾患において、個々の疾患の発生頻度は低いものの、小児期よりさまざまな医療的管理が必要な疾患に関しては、

関連学会や厚労省研究班と連携して実態や予後把握するとともに、患者レジストリを構築することも今後の課題と思われる。

成人患者のQOL調査により、軟骨無形成症に関しては生活実態をある程度把握することができ、骨形成不全症に関してはデータを解析中である。今後は小慢に認定されているその他の疾患についても、トランジションという観点から疫学調査等の情報収集を行い、成人移行期支援のあり方について検討する必要がある。

E. 結論

平成30年度からは胸郭不全症候群、骨硬化性疾患、進行性骨化性線維異形成症が小児慢性特定疾病に追加されるとともに、「骨系統疾患」という大分類が設けられ、これまで内分泌疾患群などに含まれていた先天性骨疾患がまとめられることとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Maternal administration of meclozine for the treatment of foramen magnum stenosis in transgenic mice with achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr* 19(1):91-95, 2017
2. Kohno Y, Nakashima Y, Kitano T, Irie T, Kita A, Nakamura T, Endo H, Fujii Y, Kuroda T, Mitani S, Kitoh H, Matsushita M, Hattori T, Iwata K, Iwamoto Y. Is the timing of surgery associated with avascular necrosis after unstable slipped capital femoral epiphysis? : A multicenter study. *J Orthop Sci* 22(1):112-115, 2017
3. Matsushita M, Mishima K, Iwata K, Hattori T, Ishiguro N, Kitoh H. Percutaneous pinning after prolonged skeletal traction with the hip in a flexed position for unstable slipped capital femoral epiphysis. *Medicine* 96(19):e6662, 2017
4. Okura T, Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Seki T, Ishiguro N, Kitoh H. Activated FGFR3 prevents subchondral bone sclerosis during the development of osteoarthritis in transgenic mice with achondroplasia. *J Orthop Res* (in press)
5. Osawa Y, Matsushita M, Hasegawa S, Esaki R, Fujio M, Ohgasawara B, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral

ossification in mouse model of distraction osteogenesis. *Bone* 105:42-49, 2017

6. Matsushita M, Esaki R, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Clinical dosage of meclozine promotes longitudinal bone growth, bone volume, and trabecular bone quality in transgenic mice with achondroplasia. *Sci Rep* 7(1):7371, 2017
7. Mishima K, Kitoh H, Matsushita M, Sugiura H, Hasegawa S, Kitamura A, Nishida Y, Ishiguro N. Early radiographic risk factors for rigid relapse in idiopathic clubfoot treated with the Ponseti method. *Foot Ankle Surg* (in press)
8. Nakahara Y, Kitoh H, Nakashima Y, Toguchida J, Haga N. Longitudinal study of the activities of daily living and quality of life in Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Disabil Rehabil* (in press)
9. Oda T, Sakai T, Matsushita M, Ono Y, Kitoh H. A novel heterozygous mutation in the T-box protein 4 gene in an adult case of small patella syndrome. *J Orthop Case Rep* 8(1):85-88, 2017
10. Hasegawa S, Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Kadono I, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N. Chronic lateral epiphyseal separation of the proximal tibia causes late-onset tibia vara. *J Pediatr Orthop B* 27(1):31-34, 2018

2. 学会発表

1. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Sugiura H, Hasegawa S, Kitamura A, Ishiguro N, Ohno K. Clinically feasible dose of meclozine promotes bone growth in mouse model with achondroplasia. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2017.3.19-22 (San Diego)
2. Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Sugiura H, Kitamura K, Ishiguro N. Transplantation of autologous culture-expanded bone marrow cells and platelet rich plasma for bone regeneration. Comprehensive clinical study of the lower limb lengthening. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
3. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N. Clinical feasibility of meclozine for improvement of short stature in achondroplasia. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
4. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N. Long term health-related quality of life in achondroplasia. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
5. Hiroshi Kaneko, Tadashi Hattori, Koji Iwata, Masaki Matsushita, Hiroki Furuhashi, Hiroshi Kitoh. Disappearance of soft tissue interposition after

gradual reduction using overhead traction in late-presenting DDH. A prospective comparative study on serial MRIs between pre-walking and walking children. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)

6. Hiroshi Kaneko, Hiroshi Kitoh, Masaki Matsushita, Hiroki Furuhashi, Tadashi Hattori. Secondary spherical remodeling from the healed stage to skeletal maturity in Legg-Calvé-Perthes Disease treated with Salter innominate osteotomy. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
7. Hiroki Furuhashi, Hiroshi Kaneko, Koji Iwata, Tadashi Hattori, Hiroshi Kitoh. Salter innominate osteotomy for DDH in childhood does not predispose to anterior over-coverage and posterior under-coverage in adulthood. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
8. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、石黒直樹. SF-36 を用いた軟骨無形成症患者の QOL に関する調査. 第 90 回日本整形外科学会 2017.5.17-21 (仙台)
9. Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Ishiguro N. Transplantation of autologous culture-expanded bone marrow cells and platelet rich plasma during lower limb lengthening. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
10. Matsushita M, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Clinically feasible dose of meclozine improves bone growth, bone volume, and bone quality in mouse model with achondroplasia. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
11. Okura T, Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Seki T, Ishiguro N, Kitoh H. Activated FGFR3 prevents subchondral bone sclerosis during the development of osteoarthritis in transgenic mice with achondroplasia. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
12. Osawa Y, Matsushita M, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral ossification in mouse model of distraction osteogenesis. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
13. Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K. Oral administration of meclozine for the treatment of short stature in achondroplasia. 13th International Skeletal Dysplasia Meeting 2017.6.21-23 (Bruges)
14. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Ishiguro N. Treatment of deformities in lower extremity by a multi-axial external fixation system. 61st Korean Orthopaedic Association 2017.10.19-21 (Seoul)
15. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、北村暁子、長田侃、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. Meclozine 投与による軟骨無形成症モデルマウスにおける骨伸長と骨質の

検討. 第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会
2017.10.26-27(那覇)

なし

16. 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)
17. 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)
18. 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)
19. 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)
20. 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)
21. 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)
22. 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. エイロプレートによる大転子骨端線抑制術の短期術後成績. 第 33 回東海小児整形外科懇話会 2018.2.10(名古屋)
23. 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)
24. 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)
25. 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)

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許情報

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他