

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））  
分担研究報告書

FOP における手と頸椎のレントゲン学的異常所見に関する研究

研究分担者 鬼頭 浩史 名古屋大学整形外科准教授

研究要旨 FOP における進行する異所性骨化に対する根本的治療法が確立されていない現在、正確な早期診断により少しでも防ぎ得る骨化を予防することが重要となる。骨化発症前の診断に有用な所見として母趾の短縮や変形が知られているが、母趾に異常を認めない FOP も散見される。本研究では、18 例の FOP 症例の両手正面および頸椎側面のレントゲンを後ろ向きに検討し、X 線学的な異常について定量的に評価した。母指末節骨の相対的短縮は全例に認め、第一中手骨の短縮は低年齢の FOP 症例で著明であった。また、FOP では第 5 頸椎の椎体は前後径に比して高く、棘突起の前後径および高さは低年齢において著明に増大していた。これら頸椎の異常所見は、母趾に異常のなかった 2 例においても認めた。本研究により、母指の短縮、細長く高い頸椎椎体および棘突起の肥厚が定量的に明らかとなった。これらの所見は年少時より認められるため、FOP の早期診断に有用な所見である。

A. 研究目的

FOP は筋肉や腱などの軟部組織に進行性の骨化を生じる難病で、現状では有効な治療法はない。FOP における異所性骨化は外傷や手術侵襲などで増悪することが知られており、早期に確実な診断をすることにより骨化を少しでも防ぐことが重要である。確定診断は *ALK2* の遺伝子解析によりなされるが、遺伝子解析を考慮するためには早期の臨床および X 線学的特徴を把握しなければならない。

外反母趾など母趾の短縮や変形は出生直後より存在することが知られている。我々はそれに加えて、母指の短縮や頸椎後方成分の肥厚も早期から認められる特徴であると報告した (J Bone Joint Surg Am, 2011)。本研究では、母指と頸椎の X 線学的異常所見を定量化し、FOP の早期診断に寄与する X 線学的所見を明らかにすることを目的とし

た。

B. 研究方法

厚生労働省研究班員がフォローしている FOP 症例 18 例（男 9 例、女 9 例）、平均年齢 13.9 歳（0～39 歳）について、両手正面および頸椎側面の単純レントゲンを後ろ向きに検討した。14 例に対して *ALK2* の遺伝子解析が施行されており、13 例は R206H、1 例は R258S の変異を同定されていた。

手では第一 (MET1) および第二中手骨 (MET2)、母指基節骨 (P1) および母指末節骨 (P1) の長さを計測し、MET2/MET1、MET2/P1、MET2/D1、MET1/P1、MET1/D1、および P1/D1 の比を算出した。

頸椎では、第 5 頸椎椎体の高さ (H) および幅 (D)、棘突起の高さ (SH) および幅 (SD) を計測し、H/D、SH+SD/D の比を算出した。

### C. 研究結果

14例（男8例、女6例）、28手について検討した。年齢、性別に関わらず MET2/D1 は+1SD 以上であった。低年齢症例では、MET2/MET1 が著明に低下していた。MET2/P1 は低年齢症例で増大していたが、年齢とともに正常化する傾向にあった。MET1/P1、MET1/D1、P1/D1 には明らかな特徴は認めなかった。

14例（男7例、女7例）の頸椎側面 XP を評価した。H/D は1例（男性乳児）を除いて+2SD を超えており、また SH+SD/D も1例（成人女性）を除いて+2SD 以上であった。

### D. 考察

本研究で我々は FOP における第一中手骨と母指末節骨を中心とした母指の短縮、高い頸椎椎体および棘突起の過成長を定量的に明らかにした。

これまでの報告では、母指の短縮は50%程度に認められるとされていたが、もっと高頻度にこの変形が認められることがわかった。さらに、乳幼児では第一中手骨の短縮が著明であり、この所見は FOP の早期診断に有用である。

頸椎では、成人例の90%以上に facet の癒合を認めるという報告があるが、頸椎の異常所見やその頻度を縦断的に検討した報告はない。本研究では、64%で H/D 比が+2SD 以上、73%で SH+SD/D 比が+2SD 以上であることを明らかにした。これら頸椎の異常所見は乳幼児期でより著明であることから、幅がせまく高い頸椎椎体および棘突起の肥厚は FOP の早期診断に有用である。

R206H の変異では表現型に大きな差がないといわれてきたが、1例は R206H 変異を

有するにも関わらず正常な母趾を呈していた。また、非典型的な変異である R258S の症例では、母趾の異常を欠いていた。しかし、これら母趾に明らかな異常がなかった2例においても、前述の頸椎の異常は明らかであったことから、本研究で示した母指や頸椎の X 線学的特徴は、母趾変形を伴わない FOP 症例に対する早期診断の助けになると思われる。

### E. 結論

第一中手骨および母趾末節骨の短縮、幅が狭く高い頸椎椎体および棘突起の異常な肥厚は、特に年少の FOP 症例に認める X 線学的特徴である。

### F. 健康危険情報 なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Yamamoto R, Matsushita M, **Kitoh H**, Masuda A, Ito M, Katagiri T, Kawai T, Ishiguro N, Ohno K. Clinically applicable antianginal agents suppress osteoblastic transformation of myogenic cells and heterotopic ossification in mice. J Bone Miner Metab 31(1):26-33, 2013
2. Matsushita M, **Kitoh H**, Itomi K, Kitakoji T, Iwata K, Mishima K, Ishiguro N, Hattori T. Orthopaedic manifestations and diagnostic clues in children with Guillain-Barré syndrome. J Child Orthop 7:177-182, 2013

3. **Kitoh H**, Kaneko H, Mishima K, Matsushita M, Ishiguro N. Prognostic factors for trochanteric overgrowth after containment treatment in Legg-Calvé-Perthes disease. *J Pediatr Orthop B* 22(5):432-436, 2013
4. Matsushita M, **Kitoh H**, Kaneko H, Mishima K, Itoh Y, Tokita Y, Ishiguro N. A novel in-frame deletion of the *RUNX2* gene causes a classic form of cleidocranial dysplasia. *J Bone Miner Metab* (in press)
5. Nakajima M, Mizumoto S, Miyake N, Kogawa R, Iida A, Ito H, **Kitoh H**, Hirayama A, Mitsubuchi H, Miyazaki O, Kosaki R, Horikawa R, Lai A, Mendoza-Londono R, Dupuis L, Chitayat D, Howard A, Ferraz-Leal G, Cavalcanti D, Tsurusaki Y, Saitsu H, Watanabe S, Lausch E, Unger S, Bonafe L, Ohashi H, Superti-Furga A, Matsumoto N, Sugahara K, Nishimura G, Ikegawa S. Mutations in *B3GALT6* which encodes a glycosaminoglycan linker region enzyme cause a spectrum of skeletal and connective tissue disorders. *Am J Hum Genet* 92:1-8, 2013
6. Kaneko H, **Kitoh H**, Mishima K, Matsushita M, Ishiguro N. Gradual reduction with overhead traction for developmental dysplasia of the hip. *J Pediatr Orthop* 33(6):628-634, 2013
7. **Kitoh H**, Kitakoji T, Hattori T, Kaneko H, Mishima K, Matsushita M, Ishiguro N. A comparative study of blade plate fixation and external fixation in osteotomies for slipped capital femoral epiphysis. *J Pediatr Orthop B* 22(6):542-547, 2013
8. Matsushita M, **Kitoh H**, Michigami T, Tachikawa K, Kaneko H, Mishima K, Ishiguro N. Benign prenatal hypophosphatasia: a treatable disease not to be missed. *Ped Radiol* (in press)
9. Matsushita M, **Kitoh H**, Kaneko H, Mishima K, Kadono I, Ishiguro N, Nishimura G. A novel *SOX9* H169Q mutation in a family with overlapping phenotype of mild campomelic dysplasia and small patella syndrome. *Am J Med Genet A* 161(10):2528-2534, 2013
10. Matsushita M, **Kitoh H**, Ohkawara B, Mishima K, Kaneko H, Ito M, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K. Meclozine facilitates chondrocyte proliferation and differentiation by attenuating abnormally activated fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling in achondroplasia. *PLoS One* 8(12):e81569, 2013
11. Kitoh H, Achiwa M, Kaneko H, Mishima K, Matsushita M, Kadono I, Ishiguro N. Perhexiline maleate in the treatment of fibrodysplasia ossificans progressive. *An*

open-labeled clinical trial.  
Orphanet J Rare Disease 8:163, 2013

## 2. 学会発表

1. Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Drug repositioning for inhibiting the FGFR3 signaling in the treatment of short stature in achondroplasia. 59<sup>th</sup> annual meeting of Orthopaedic Research Society 2013.1.26-29 (San Antonio)
2. 金子浩史、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹. 右大腿骨遠位 RCG 骨髄炎の1例. 第28回東海小児整形外科懇話会 2013.2.9
3. 三島健一、鬼頭浩史、金子浩史、松下雅樹、石黒直樹. 進行性骨化性線維異形成症における骨格変形. 第28回東海小児整形外科懇話会 2013.2.9
4. 松下雅樹、鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、門野泉、石黒直樹. 乳児期に確定診断に至った mesomelic dysplasia Robinow type の1例. 第28回東海小児整形外科懇話会 2013.2.9
5. Hiroshi Kaneko, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita, Naoki Ishiguro. Long-term outcome of gradual reduction with overhead traction for developmental dysplasia of the hip in children over six months of age. Annual meeting of Pediatric Orthopedic Society of North America 2013.5.1-4 (Toronto)
6. 鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹. 大腿骨頭すべり症に対する創外固定法による矯正骨切り術の短期成績-プレート法との比較-. 第86回日本整形外科学会 2013.5.23-26 (広島)
7. 松下雅樹、鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、門野泉、石黒直樹. Dysplasia epiphysealis hemimelica generalized type の右股関節病変について. 第52回小児股関節研究会 2013.6.28-29 (神戸)
8. Hiroshi Kaneko, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita, Naoki Ishiguro. A novel Sox9 H169Q mutation in a family with overlapping phenotype of mild campomelic dysplasia and small patella syndrome. International Skeletal Dysplasia Meeting 2013.8.28-31 (Bologna)
9. Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Hiroshi Kaneko, Kenichi Mishima, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Meclozine facilitates chondrocyte proliferation and differentiation by attenuating abnormally activated fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling in achondroplasia. International Skeletal Dysplasia Meeting 2013.8.28-31 (Bologna)
10. 松下雅樹、鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、石黒直樹、大野欽司. Meclozine は軟骨無形成症における FGFR3 シグナルによる軟骨細胞の増殖・分化抑制をレスキューする. 第

- 28 回日本整形外科学会基礎学術集会  
2013. 10. 17-18 (千葉)
11. 松下雅樹、鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、石黒直樹. 先天性垂直距骨の外科的治療法の検討. 第 17 回東海足と靴の研究会 2013. 10. 19 (名古屋)
12. 鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、松下雅樹、門野泉、杉浦洋、長谷川幸、石黒直樹. 骨延長後の骨折に関連する因子. 第 24 回日本小児整形外科学会 2013. 11. 8-9 (横浜)
13. 金子浩史、鬼頭浩史、北小路隆彦、三島健一、松下雅樹、門野泉、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、石黒直樹、服部義. DDH 整復後の遺残性臼蓋形成不全に対するソルター骨盤骨切り術の長期成績不良因子. 第 24 回日本小児整形外科学会 2013. 11. 8-9 (横浜)
14. 三島健一、鬼頭浩史、金子浩史、松下雅樹、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、石黒直樹. 下肢長不等例における脚長差の経時的変化. 第 24 回日本小児整形外科学会 2013. 11. 8-9 (横浜)
15. Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Hiroshi Kaneko, Kenichi Mishima, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Potential clinical application of meclizine, an anti-histamine drug, for short stature in FGFR3-related skeletal dysplasias. 第 24 回日本小児整形外科学会 2013. 11. 8-9 (横浜)
16. 馬淵晃好、鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、松下雅樹. 軟骨無形成症に対する下腿骨延長後の歩行解析. 第 24 回日本小児整形外科学会 2013. 11. 8-9 (横浜)
17. 門野泉、鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、松下雅樹、杉浦洋、長谷川幸、杉浦洋、石黒直樹. 軟骨無形成症に対する下肢骨延長術に伴う下肢関節可動域制限. 第 24 回日本小児整形外科学会 2013. 11. 8-9 (横浜)
18. 松下雅樹、鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、門野泉、西田佳弘、石黒直樹. Proximal focal femoral deficiency の重症例. 第 25 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2013. 11. 9 (横浜)
19. 三島健一、鬼頭浩史、芳賀信彦、中島康晴、金子浩史、松下雅樹、門野泉、西田佳弘、石黒直樹. 進行性骨化性線維異形成症におけるレントゲン学的診断指針. 第 25 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2013. 11. 9 (横浜)
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)  
なし