

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特徴研究

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 では早期に正確な診断を行って医原性の骨化、外傷を契機とした骨化などを予防することが重要である。FOP における母趾の短縮や変形はよく知られているが、母趾に異常を認めないものも散見される。一方、母指の短縮や頸椎の異常は FOP でしばしば認められる X 線学的所見である。本研究では、18 例（平均年齢 13.9 歳）の FOP 症例の手および頸椎の 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 4 歳以上の症例では、頸椎椎体の高さが前後径に比して大きかった。さらに、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、母趾に異常を認めなかった 2 例においても認めた。母指の短縮、頸椎棘突起の肥厚などは年少時より認められ、特徴的な母趾変形のない FOP 症例に対するレントゲン学的早期診断に極めて有用である。

A. 研究目的

FOP は BMP の受容体である ACVR1/ALK2 の恒常的活性化変異によって発症し、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ある。FOP では外傷や手術侵襲などで異所性骨化が増悪することが知られている。有効な治療法がない現状では、早期に確実な診断をすることにより避けられる骨化を少しでも防ぐことが重要となる。

FOP では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

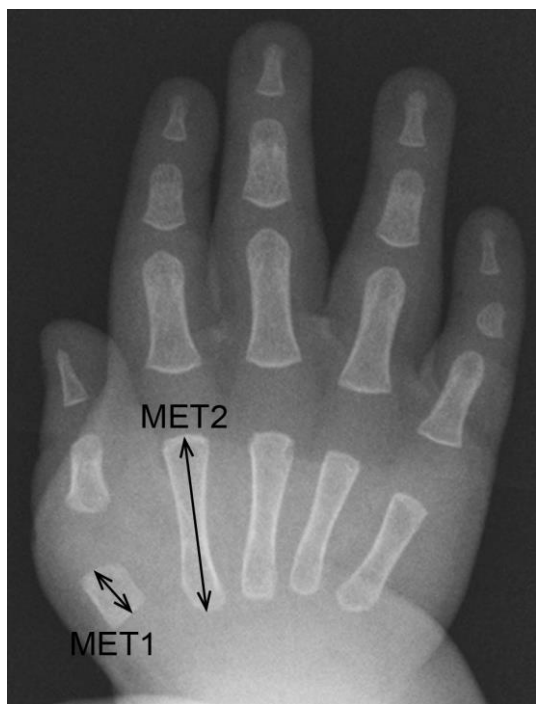
FOP 症例 18 例（男 9 例、女 9 例）、平均年齢 13.9 歳（0~39 歳）について、両手正面および頸椎側面の単純レントゲンを検討した。14 例に対して ALK2 の遺伝子解析を施行し、13 例は R206H、1 例は R258S の変異を認めた。

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

手部レントゲン所見：14例（男8例、女6例）、26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（図1、2）。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



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。

図1：8ヶ月男児、第一中手骨の著明な短縮

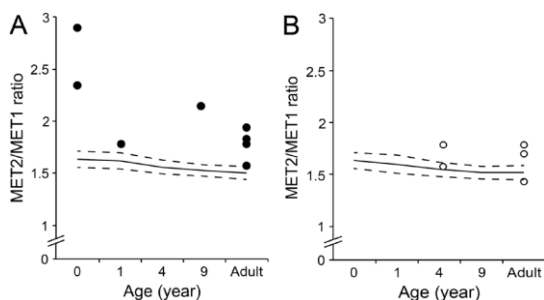
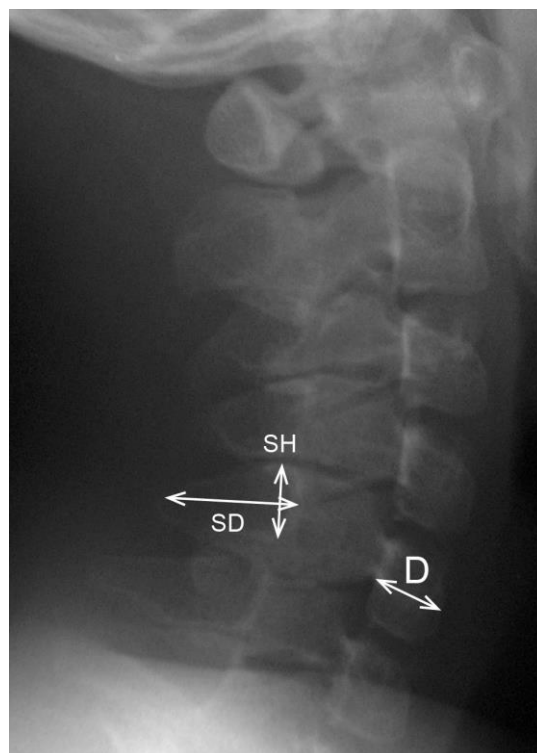


図2：MET2/MET1比。A：男性、B：女性

頸椎レントゲン所見：14例（男7例、女7例）の頸椎側面XPを評価した。H/Dは4歳以上の症例で+2SDを超えていた。また、



SH+SD/D は乳児1例を除いてすべて+2SD以上であった（図3、4）。

図3：8歳男児、頸椎棘突起の著明な肥厚

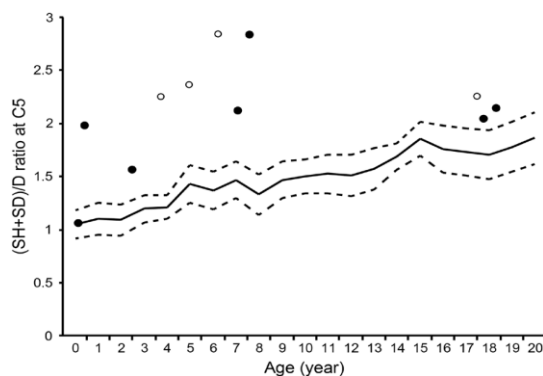


図4：SH+SD/D比。●：男性、○：女性

D. 考察

本研究で我々は FOP における母指の短縮、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。特に、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 の症例でも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、前述の頸椎の異常所見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一助なると思われる。

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肥厚は FOP でしばしば認められる異常所見であり、それら所見の定量的なレントゲン計測は FOP の早期診断に有用である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hoover-Fong J, Sobreira N, Jurgens J, Modaff P, Blout C, Moser A, Kim OH, Cho TJ, Cho SY, Kim SJ, Jin DK, **Kitoh H**, Park WY, Ling H, Hetrick KN, Doheny KF, Valle D, Pauli RM. Mutations in PCYT1A, encoding a key regulator of phosphatidylcholine metabolism, cause spondylometaphyseal dysplasia with cone-rod dystrophy. *Am J Hum Genet* 94:105-112, 2014
2. 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* 32:96-99, 2014
3. 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* 44:340-343, 2014
4. Okabe YT, Kondo T, Mishima K, Hayase Y, Kato K, Mizuno M, Ishiguro N, **Kitoh H**. Biodistribution of locally or systemically transplanted osteoblast-like cells. *Bone Joint Res* 3:76-81, 2014
5. Mishima K, **Kitoh H**, Haga N, Nakashima Y, Kamizono J, Katagiri T, Susami T, Matsushita M, Ishiguro N. Radiographic characteristics of the hand and cervical spine in fibrodysplasia ossificans

- progressiva. *Intractable Rare Dis Res* 3:46-51, 2014
6. **Kitoh H**, Kaneko H, Mishima K, Matsushita M, Kadono I, Nishida Y, Ishiguro N. Early and late fracture following extensive limb lengthening in achondroplasia and hypochondroplasia. *Bone Joint J* 96-B:1269-1273, 2014
 7. Kaneko H, **Kitoh H**, Mishima K, Matsushita M, Izumi K, Naoki Ishiguro, Hattori T. Factors associated with an unfavourable outcome after Salter innominate osteotomy in patients with unilateral developmental dysplasia of the hip: Does occult dysplasia of the contralateral hip affect the outcome? *Bone Joint J* 96-B:1419-1423, 2014
 8. Matsushita M, **Kitoh H**, Mishima K, Nishida Y, Ishiguro N. A case of severe proximal focal femoral deficiency with overlapping phenotypes of Al-Awadi-Raas-Rothschild syndrome and Fuhrmann syndrome. *Ped Radiol* (in press)
 9. Matsushita M, **Kitoh H**, Subasioglu A, Colak FK, Dundar M, Mishima K, Nishida Y, Ishiguro N. A glutamine repeat variant of the RUNX2 gene causes cleidocranial dysplasia. *Mol Syndromol* (in press)
 10. Olney RC, Prickett TCR, Espiner EA, Mackenzie WG, Duker A, Ditro C, Zabel B, Hasegawa T, **Kitoh H**, Aylsworth AS, Bober MB. Tissue resistance to C-type natriuretic peptide (CNP) increases CNP concentrations in plasma: evidence from subjects with specific skeletal dysplasias. *J Clin Endocrinol Metab* (in press)
2. 学会発表
 1. 杉浦洋、**鬼頭浩史**、三島健一、松下雅樹、長谷川幸、石黒直樹、服部義、金子浩史、岩田浩志、北村暁子. Focal fibrocartiliginous dysplasia (FFCD) の3例. 第29回東海小児整形外科懇話会 2014.2.8 (名古屋)
 2. 松下雅樹、**鬼頭浩史**、三島健一、門野泉、杉浦洋、長谷川幸、石黒直樹. Metaphyseal anadysplasia の自然経過. 第29回東海小児整形外科懇話会 2014.2.8 (名古屋)
 3. **鬼頭浩史**、三島健一、松下雅樹、杉浦洋、石黒直樹. 軟骨無(低)形成症に対する培養骨髓細胞移植を併用した骨延長術. 第27回日本創外固定骨延長学会 2014.3.7-8 (大阪)
 4. **Hiroshi Kitoh**, Hiroshi Kaneko, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita, Naoki Ishiguro. Early and late fracture following lower limb lengthening. Annual meeting of Pediatric Orthopedic Society of North America 2014.4.30-5.3 (Los Angeles)
 5. Masaki Matsushita, **Hiroshi Kitoh**, Hiroshi Kaneko, Kenichi Mishima,

- Naoki Ishiguro. Meclozine facilitates proliferation and differentiation of chondrocytes by attenuating abnormally activated FGFR3 signaling in achondroplasia. Annual meeting of Pediatric Orthopedic Society of North America 2014. 4. 30-5. 3 (Los Angeles)
6. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、杉浦洋、石黒直樹. 骨髄幹細胞を用いた骨延長術. 第 87 回日本整形外科学会 2014. 5. 22-25 (神戸)
 7. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、杉浦洋、石黒直樹. 培養骨髄細胞と PRP の移植を併用した骨延長術. 第 87 回日本整形外科学会 2014. 5. 22-25 (神戸)
 8. 鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、松下雅樹、西田佳弘、石黒直樹. 下肢骨延長後の骨折に関連する因子. 第 87 回日本整形外科学会 2014. 5. 22-25 (神戸)
 9. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、門野泉、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、石黒直樹. 当科における不安定型大顎骨頭すべり症の治療成績 第 53 回小児股関節研究会. 2014. 6. 20-21 (滋賀)
 10. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. Meclozine による FGFR3 シグナル抑制効果の in vivo における検討. 第 32 回日本骨代謝学会 2014. 7. 24-26 (大阪)
 11. 杉浦洋、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、長谷川幸、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹. 複数回の補正手術を要し治療に難渋した外傷性脚長不等の成人例. 第 237 回東海整形外科集談会 2014. 9. 20 (名古屋)
 12. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. Meclozine はオフラベル効能により FGFR3 シグナルを抑制し骨伸長を促進する. 第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会 2014. 10. 9-10 (鹿児島)
 13. 北村暁子、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、杉浦洋、長谷川幸、石黒直樹. 手術加療を要した oblique talus の 1 例. 第 18 回東海足と靴の研究会 2014. 10. 25 (名古屋)
 14. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、石黒直樹. 先天性股関節脱臼に対する選択的リーメンビューゲル法による短期治療成績 第 25 回日本小児整形外科学会 2014. 11. 27-28 (千葉)
 15. 三島健一、鬼頭浩史、門野泉、松下雅樹、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹. Ponseti 法における初期治療の重要性 第 25 回日本小児整形外科学会 2014. 11. 27-28 (千葉)
 16. 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)
 17. Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Systemic administration of meclozine is a potential therapeutic strategy for FGFR3

related skeletal dysplasias. 第 25
回日本小児整形外科学会
2014. 11. 27-28 (千葉)

18. 長谷川幸、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子. 骨系統疾患による下肢変形に対する 8 plate の使用経験 第 25 回日本小児整形外科学会 2014. 11. 27-28 (千葉)
19. 門野泉、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、長谷川幸、杉浦洋、北村暁子、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 25 回日本小児整形外科学会 2014. 11. 27-28 (千葉)
20. 北村暁子、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、門野泉、杉浦洋、長谷川幸、石黒直樹. 発育性股関節形成不全症における臼蓋形成の自然経過 第 25 回日本小児整形外科学会 2014. 11. 27-28 (千葉)
21. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、門野泉、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹. 頭蓋鎖骨異形成症における新規遺伝子変異と機能解析. 第 26 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2014. 11. 28 (千葉)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし