

小児難病または小児慢性疾患の効果的療育支援及び治療法に関する研究

総括報告

主任研究者 城 良二

心身障害児総合医療療育センター・リハビリテーション科

骨系統疾患は、先天的あるいは後天的な骨・軟骨の形成・発育異常による全身骨格の形態的・構造的異常を呈する疾患である。これには、傷病片が骨・軟骨に存在するか、主要な症状の一つ以上が骨病変である疾患が含まれるので、奇形症候群、代謝病、内分泌疾患などもこれに含まれることになる。その臨床像は乳児期致死性のものから知能運動発達がほぼ正常のものまであり極めて複雑で多彩である。現在、骨系統疾患に関わる問題には、診断の困難さ、治療の困難さ、療育の困難さなどが挙げられる。これは、それぞれの疾患が、発生頻度が低く医療者側に十分な経験やデータがないことにも関連する。これらの疾患罹患児と家族は様々な困難に直面することとなり、医療的あるいは社会的に支援することが重要である。

本邦における骨系統疾患に対する取り組みとして、日本整形外科学会では平成元年2月に骨系統疾患委員会を設置し、1) 全国登録制度の確立、2) 疾患の命名の整理、3) 研究会の開催を目標に活動を開始した。平成8年までの登録患者数は、1715症例となっているが、登録数の頭打ちが問題となっている。諸外国で報告された発生頻度から推測すると本邦の患者のうち未登録例が多数あるものと考えられる。したがって、現在この登録症例から各疾患の発生頻度を算出することは出来ない。このように発生頻度が明確でなく、さらに生活実態がわからないことが、本疾患の特徴といえる。そこで本研究の主たる目的は、骨系統疾患の疫学調査および実態調査とした。

骨系統疾患の内、もっとも頻度が高いと思われるのは骨形成不全症である。国内の患者会などを通じ約400名の患者に実態アンケート調査を行った。約200例から回答を得た。回答者の平均年齢は23.3歳、平均骨折回数24.3回、骨折は年齢とともに減少するが、成人にも見られた。成人の平均身長は男127.5 ± 23.7 (90.0 - 174.0)

cm、成人女110.3 ± 18.0 (158.0 - 80.0) cmであった。低身長あるいは四肢の変形による生活の障害が見られ、平均の手術回数は6.0回で、手術には必ずしも満足していなかった。約半数に種々の程度の疼痛があった。生活上最も困るのは移動手段で半数以上が車椅子を使用していた。就学では、知的障害がないことから普通校への入学が増加しているが、介助員の確保が問題であった。就職、出産、育児、日常生活でも様々な苦勞、工夫を行っており、治療の進歩と同様に情報の提供に対する期待が高かった。

次に頻度の高い軟骨無形成症は、比較的臨床症状が軽度で日常生活の制限が少ないため、医療機関への受診が少なくその実態は不明な点が多い。やはり患者会を通じ全国調査を実施した。その結果、約半数の214名から回答を得た。18%に疼痛が見られ腰痛、下肢痛が多い。疼痛の発現時期は10歳頃が多い。脊椎の後弯あるいは前弯の増強、O脚、肘の拘縮などの変形が各年代で見られた。近年進歩した脚延長術は25%が受けていた。成長ホルモン療法は24%が治療中あるいは治療を終了していた。これらの調査から患者の臨床にはばらつきが大きい、疼痛、変形、低身長などによる日常生活の障害があり、治療に対する期待とともに医療社会情報の要望、さらに社会の理解を得たいという切なる願望が感じられた。

静岡県立こども病院に通院中の骨系統疾患患児の社会生活の実態を調査し、46名から回答を得た。就学・就職状況は悪くはなかったが、小学校の受け入れが悪く、いじめも見られた。SM社会生活能力検査では、全領域の社会生活指数は平均96.8と大きな遅れはないが、移動能力が暦年齢に対しやや遅れていた。

骨系統疾患では低身長、関節変形、靭帯弛緩などさまざまな二次障害をし、特に膝の変形はしばしば治療対象となる。内反膝は軟骨無形成症、偽性軟骨無形成症、骨幹端異形成症 Schmid型、多

発性骨端異形成など多く、外反膝は Marfan 症候群, Morquio 病, Ollier 病, 一部の軟骨無形成症, 偽性軟骨無形成症, くる病, 先天性脊椎骨端異形成症などで見られる。

偽性軟骨無形成症 (PSACH) は比較的診断の困難な骨系統疾患であるが、特に、成人例では椎体の特徴的変化が 10 歳頃に消失するため多発性骨端異形成症 (MED) Fairbank type と鑑別が困難なことがある。我々は、長管骨の骨端骨幹端障害が軽度で慎重が PSACH 平均の +2SD で椎体は典型的変化を示す日本人女児を経験したので報告した。

このように PSACH と MED は、内軟骨性骨化障害と早期の変形性関節症という共通の骨格異常がある。両者はこれまで明らかに異なる疾患単位と考えられてきたが、近年これらがともに cartilage oligomeric matrix protein (COMP) をコードする遺伝子の突然変異が原因であることがわかってきた。15 例の PSACH および MED の COMP 突然変異を検討し、8 つのカルモデュリン様の繰り返しの中に 10 の突然変異を同定した。7 つは exon 9, 10, 11, 13, 14 の新たなミスセンス変異で、残る 3 つは、exon 13 の 5 個の GAC 繰り返しの一つの欠失であった。exon 13 の 7 番目のカルモデュリン様の繰り返しの GAC 繰り返しは、突然変異の hot-spot であり、その変異は重度の PSACH で見られ、その他では軽症型 PSACH あるいは MED であった。

本年度の研究では、骨系統疾患の代表的な 2 例である、骨形成不全症と軟骨無形成症につき患者アンケート調査を行い、患者および家族の実態を明らかにした。また、臨床診断上議論のある偽性軟骨無形成症 (PSACH) と多発性骨端異形成症 (MED) の関係につき新たな知見を提供した。



骨系統疾患は、先天的あるいは後天的な骨・軟骨の形成・発育異常による全身骨格の形態的・構造的異常を呈する疾患である。これには、傷病片が骨・軟骨に存在するか、主要な症状の一つ以上が骨病変である疾患が含まれるので、奇形症候群、代謝病、内分泌疾患などもこれに含まれることになる。その臨床像は乳児期致死性のものから知能運動発達がほぼ正常のものまであり極めて複雑で多彩である。現在、骨系統疾患に関わる問題には、診断の困難さ、治療の困難さ、療育の困難さなどが挙げられる。これは、それぞれの疾患が、発生頻度が低く医療者側に十分な経験やデータ...がないことにも関連する。これらの疾患罹患患児と家族は様々な困難に直面することとなり、医療的あるいは社会的に支援することが重要である。

本邦における骨系統疾患に対する取り組みとして、日本整形外科学会では平成元年2月に骨系統疾患委員会を設置し、1)全国登録制度の確立、2)疾患の命名の整理、3)研究会の開催を目標に活動を開始した。平成8年までの登録患者数は、1715症例となっているが、登録数の頭打ちが問題となっている。諸外国で報告された発生頻度から推測すると本邦の患者のうち未登録例が多数あるものと考えられる。したがって、現在この登録症例から各疾患の発生頻度を算出することは出来ない。このように発生頻度が明確でなく、さらに生活実態がわからないことが、本疾患の特徴といえる。そこで本研究の主たる目的は、骨系統疾患の疫学調査および実態調査とした。