

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

進行性骨化性線維異形成症患者の ADL・QOL に関する研究

研究分担者 芳賀 信彦 東京大学リハビリテーション科教授

研究要旨 16 歳以上の進行性骨化性線維異形成症患者 8 名を対象に、ADL および QOL の調査を行った。ADL は Barthel Index が平均 44 点と低く、これは年齢が高いほど顕著であることが分かった。SF-36 を用いた QOL 調査では、身体機能と身体の痛みは年齢が高いと得点が低い傾向があったが、その他の下位尺度では同様の傾向がなかった。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 患者は、進行性の四肢関節拘縮、脊柱変形、開口障害などによる日常生活上での制限を生じ、ADL や QOL が低下する。しかし ADL・QOL について定量的な評価を試みた研究は少ない。本研究の目的は、FOP 患者の ADL・QOL を知ることである。

B. 研究方法

FOP 患者会・研究班ホームページ等を通じ募集した 16 歳以上の FOP 患者を対象とし、ADL 調査 (Barthel Index) および QOL 評価 (SF-36) を郵送・自己記入式により行った。それぞれの結果と患者年齢の関係を検討した。

(倫理面での配慮)

本研究は「進行性骨化性線維異形成症の臨床データベース構築と ADL・QOL に関する研究」として、東京大学医学系研究科倫理委員会の承認を受けて行った。

C. 研究結果

FOP 患者 8 名 (男性 2 名、女性 6 名) より回答を得た。年齢は 16 から 51 歳、平均 27 歳であった。

Barthel Index の合計点は平均 44 点であった。患者を年齢により、16~18 歳の 3 名、20 歳~29 歳の 3 名、42 歳および 51 歳の 2 名に分類すると、16~18 歳の合計点平均は 73 点、20 歳~29 歳の平均は 38 点、42 歳および 51 歳の平均は 10 点であり、年齢が高いほど ADL が低くなる傾向があった。項目別では、10 歳代の患者でも整容、入浴、着替えて点数が低いのに対し、排便、排尿は年齢が高くても点数が高かった。

SF-36 の下位尺度別の得点の平均を見ると、身体機能は 23.8 (2002 年の日本国民標準値は平均 87.7±標準偏差 14.2、以下同様)、日常生活役割 (身体) は 83.9 (88.6±18.3)、身体の痛みは 52.4 (74.2±22.6)、全体的幸福感は 51.4 (64.0±18.5)、活力は 50.8 (62.0±20.3)、社会生活機能は 73.4 (86.5±19.0)、日常生活役割 (精神) は 76.1 (87.1±19.6)、心の健康は 54.3 (71.7±18.8) となっていた。すなわち、身体機能は日本国民標準値を大きく下回るのに対し、日常生活役割 (身体) は国民標準値に近い値であった。身体機能と身体の痛みは年齢が高いと得点が低い傾向があったが、その他の下位尺度では同様の傾向がなかった。

D. 考察

本研究の結果、16歳以上のFOP患者のADLは低く、これは年齢が高いほど顕著であることが分かった。また包括的健康関連 QOL 尺度である SF-36 を用いた QOL 調査では、身体機能は日本国民標準値を大きく下回ることに対し、日常生活役割（身体）は国民標準値に近い値であった。また身体機能と身体の痛みは年齢が高いと得点が低い傾向があったが、その他の下位尺度では同様の傾向がなかった。以上の結果は、FOP 患者の ADL が加齢に伴い徐々に低下するが、身体機能や痛みを除いては加齢に伴う QOL の低下が少ないことを示唆している。このような調査結果は現在までに報告されておらず、FOP 患者の障害像や社会生活を考える上で重要な知見であると考えられる。

本研究は現時点で被験者数が 8 名と少ないが、FOP の有病率（200 万分の 1 とされる）および本調査が 16 歳以上の患者を対象としていることを考えると、今後被験者数を大きく増やすことは困難である。今回の報告は横断的調査であるが、本研究では同一被験者に対し 2 年毎に同一の調査を繰り返す予定であり、これにより FOP 患者の ADL や QOL が継時的に変化する様子が分かるようになると思われる。

E. 結論

16 歳以上の FOP 患者の ADL および QOL を調査した。ADL は低く、これは年齢が高いほど顕著である傾向があった。SF-36 を用いた QOL 調査では、身体機能と身体の痛みは年齢が高いと得点が低い傾向があったが、その他の下位尺度では同様の傾向がなかつ

た。

F. 健康危険情報
総括研究報告書にまとめて記載。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

進行性骨化性線維異形成症（FOP）の母趾変形調査

研究分担者 中島康晴 九州大学整形外科講師

研究要旨 FOPは筋肉内注射や外科的治療などの医療行為で骨化が急速に進行するため、早期診断が重要となる。母趾変形について16例31足を対象に調査を行った。29足（93.5%）で何らかの母趾変形を認め、母趾の短縮または外反が主な変形であった。その変形は基節骨の変形と末節骨との癒合、中足骨の変形によって形成されていた。

A. 研究目的

FOPは筋肉内注射や外科的治療などの医療行為で骨化が急速に進行する場合があります、早期診断が重要となる。最終的診断はALK2の遺伝子変異を同定することによってなされるが、その最初の手がかりとして、生下時より存在する母趾変形の存在が注目される。本研究の目的は、日本人FOPの母趾変形を肉眼的およびX線学的に検討し、その頻度および各骨の変形の詳細を明らかとすることである。

B. 研究方法

対象はFOPと診断された16例31足である。全例遺伝子検索によりActivin A receptor (ACVR1)遺伝子の突然変異が確認されている。男性8例、女性8例であり、調査時の年齢は平均17.3歳（1～37歳）であった。1例、1足は過去の手術歴のため、除外した。

母趾変形に関する肉眼的所見として母趾短縮および外反母趾変形を評価した。母趾の短縮は、その先端が第2趾のDIP関節よりも近位に存在することを目安とした。

X線学的所見：外反母趾の指標として、

外反母趾角20度以上、第1.2中足骨間角度10度以上を外反母趾とした。基節骨・中節骨の変形は一様でないために、その形態を述べた。また末節骨との癒合の有無、およびその年齢の影響を調査した。また母趾中足骨の遠位の形状の変化および骨棘の形成を記録した。

（倫理面での配慮）

東京大学医学系研究科の倫理委員会の承認を得た。

C. 結果

肉眼的母趾変形

何らかの母趾変形は29足（93.5%）に認められた。母趾短縮と外反母趾は最も典型的な所見であり、それぞれ20足（64.5%）、22足（71.0%）に認めた。母肉眼上明らかな短縮や外反変形を認めなかった例は10歳女児の1例2足のみであった。今回の検討で母趾そのものや爪の欠損を認めた例はなかった。また他の足趾の欠損を認めた例もなかった。

X線学的検討

外反母趾角：外反母趾角は平均19.7度、第1.2中足骨間角度は平均8.5度で外反母趾

角 20 度以上または第 1.2 中足骨間角度 10 度以上を満たす例は 22 足 (71.0%) に上った。外反母趾は年齢による変化は認められなかった。基節骨変形：基節骨の変形は一樣ではなく、三角状に変形するものから台形の形状を示すものまでさまざまであった。多くの基節骨は小さく、中足骨軸の延長よりも内側に位置していることが多い。基節骨と末節骨との癒合は 14 足 45.2% で認められた。この癒合は 15 歳以上の群では 93.3% に認められ、年齢が高いほど癒合率が高かった。

D. 考察

本研究では FOP の早期診断につながる身体所見として、日本人 FOP 症例 16 例の母趾変形を肉眼的および X 線学的に調査を行った。1 例をのぞき、なんらかの母趾変形が存在し、母趾短縮および外反母趾が典型的な所見であった。X 線学的には基節骨の変形は多彩な形状を示し、高頻度に存在した。中足骨の多くは短縮し、その遠位端で変形していた。

母趾変形を形成する要素は基節骨および中足骨の変形である。変形の variation は多かったが、基節骨の多くは小さく、やや内側に位置していることが多かった。また三角状に変形している例ではその末梢の骨を外側に向けさせていた。上記の変形により外反母趾が形成されており、中足骨の遠位端での先細りの変形がさらに母趾全体を外反させていた。

母趾変形は生下時から存在することで、早期診断に重要な所見である。今回の検討でも 93% の症例に短縮もしくは外反という母趾変形が存在しており、その診断的価値

は高い。過去の報告では母趾変形も年齢とともに変化する場合が多いことを報告しているため、唯一明らかな変化がなかった 10 歳女児の症例も、成長するに従ってなんらかの変形を呈するかもしれない。実際、15 歳以降の例は母趾関節周囲に骨棘の旺盛な形成が確認されるが、10 歳以前の症例にはそのような変化が少なかった。

E. 結論

本研究では FOP の早期診断につながる身体所見として、日本人 FOP 症例 16 例の母趾変形を肉眼的および X 線学的に調査を行った。母趾の短縮および外反はほとんどの例で存在しており、変形は基節骨の変形と末節骨との癒合、中足骨の変形によって形成されていた。母趾変形は生下時より存在し、FOP の早期診断に重要な所見である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakashima Y, Haga N, Kito H, Kamizono J, Tozawa K, Katagiri T, Susami T, Fukushi J, Iwamoto Y.

Deformity of the great toe in fibrodysplasia ossificans progressiva
J Orthop Sci. 15(6): 804-809, 2010

中島康晴, 芳賀信彦, 鬼頭浩史, 神菌淳司, 片桐岳信, 須佐見隆史, 戸澤興治, 福土純一, 岩本幸英

進行性骨化性線維異形成症の母趾変形の特徴

第 21 回日本整形外科学会 骨系統疾患研究会記録集. 19-22, 2010

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

進行性骨化性線維異形成症の乳幼児期早期診断のための指針に関する研究

研究分担者 神菌 淳司

北九州市立八幡病院小児救急センター 主任部長

研究要旨 FOP 患者では、乳幼児から学童期の活動性の増す成長期に外傷などを契機に発症する Flare up により診断が確定する場合が多い。その後の組織炎症の持続が骨化への進展を招くと考えられる。しかし、FOP の特徴的な母趾奇形以外に早期発見のための指針の作成を試みた。乳幼児期早期の頸椎の可動域制限は、乳幼児早期に正確な診断のための大きな手段となることが判明し、広く母趾奇形とともに小児科医への啓発が今後の課題である。運動発達のチェック項目として骨系統疾患を鑑別にあげ、特に FOP を見逃さない 1 ヶ月・4 ヶ月健診の重要性を強調して、啓発を推進していく予定である。

A. 研究目的

乳幼児期に診断のついた FOP 患者の新生児期・乳児期の姿勢・運動発達の経過を観察し（ビデオ・写真）、その特徴を捉え、早期診断のための指針を作成する。

B. 研究方法

新生児期から乳幼児期保護者により捕えられたビデオ及び写真により、すでに FOP の診断された患者の姿勢を観察する。

C. 研究結果

新生児期から乳幼児期にビデオ撮影された FOP 患者（現在 7 歳）を対象に、1 ヶ月・2 ヶ月・8 ヶ月時の運動発達能力を観察できた。得られた情報の解析は以下の二点である。

(1) 頷定の早さ

通常 3 ヶ月児に認められる頷定は患児は 1 ヶ月にすでに認められていた。その特徴的な可動域は、前屈の制限が挙げられ、啼泣時には「あたかも腹筋をしているかのような姿勢」（母親談であった。

(2) 異常姿勢 坐位とハイハイ時

写真に示した 6 ヶ月時の坐位とハイハイ時の頸部の後屈制限は著明であった。すでに実施された 4 ヶ月検診での異常は指摘されていない。

D. 考察

乳幼児期早期に特徴ある母趾奇形と頸椎の可動域制限から FOP は乳幼児期早期に発見が可能であると考えられる。1 ヶ月検診では、頷定の時期を正確に把握すること、4 ヶ月検診では後屈制限がないかのチェックが不可欠である。その指針を別紙に示す。

E. 結論

乳幼児早期の頸部可動域制限に着目し、FOP 早期発見のための指針を作成した。今後他の FOP 症例でも同様の経過がどうか多数例での解析の予定である。

G. 研究発表

1. 学会発表 進行性骨化性線維異型症の乳幼児期臨床像（日本小児科学会雑誌 112 巻 2 号 Page252・2008）

FOP ② 1歳 男児

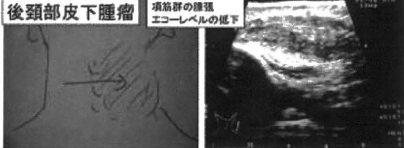
「頭全体が腫れてきた」
「目の周囲も腫れています」
「どんどん背中に広がっていく」

乳幼児虐待？

「中耳炎の治療で耳鼻科を受診
鼓膜切開時に二人がかりで押さえつけられた」

後頸部皮下腫瘍

項筋群の腫脹
エコーレベルの低下



FOP ② 臨床経過

繰り返す中耳炎

伝音性難聴

顎裂手術

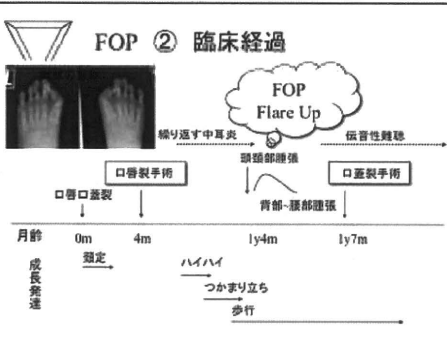
顎裂手術

頸部腫脹


背部・腰部腫脹

月齢 0m 4m 1y4m 1y7m

成長発達
 嚔定
 ハイハイ
 つまみ立ち
 歩行



FOP ② 異常姿勢 坐位 這い



**乳幼児期のFOP早期発見のための
チェック項目 小児科医の役割**

- ✓ 母趾奇形
- ✓ ハイハイが下手
- ✓ 首の動きが不自然
- ✓ 原因不明の腫れ
- 外反拇趾
- 頸部後屈制限
- 頸部回旋制限
- 頸部・頸部Flare Up

生検は禁忌
 遺伝子診断が可能
 点滴 予防接種は禁忌ではない
 筋注は絶対に避ける
 Flare Up時の薬物治療は迅速に対応

FOP 問題点と課題

骨化進行 2つのパターン

Flare Up時
治療効果 → 外傷・打撲による骨化

特異的治療なし → 成長に伴う骨化 重力と椎体

筋損傷治療過程の異常

DMDの体型との相違
筋サテライト細胞の異常

進行性骨化性線維異形成症における異所性骨化発症前の骨格の特徴に関する研究

研究分担者 鬼頭 浩史 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 講師

研究要旨 異所性骨化発症前の進行性骨化性線維異形成症 2 例の臨床所見、レントゲン所見を検討した。母趾の変形、母指の短縮および頸部の伸展制限が特徴的な臨床所見であり、第一中足骨および第一中手骨の短縮や変形、頸椎椎弓および棘突起の肥厚、長管骨骨幹端部の骨軟骨腫様所見などが早期に認められるレントゲン所見であった。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症（FOP）では、学童期頃より異所性骨化が発症、進行することが多く、乳幼児期には明らかな骨化を認めることは少ない。有効な治療法がない現状では、正確な早期診断により骨化の進行を増悪させる外傷、不必要な検査や侵襲的な医療行為を避けることが重要である。FOP は BMP の I 型受容体である *ACVRI* の遺伝子変異により発症することが知られており、遺伝子診断が可能である¹⁾。しかし、臨床的に FOP を疑わなければ遺伝子診断には結びつかない。本研究では、異所性骨化発症前の FOP における身体的特徴を検討して、早期診断の一助となり得る臨床所見、およびレントゲン所見を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

ACVRI の遺伝子変異（617G>A；R206H）を有する異所性骨化発症前の 2 例の FOP 症例に対し、臨床的、X 線学的に身体的特徴を検討した。

C. 研究結果

症例 1 は 10 ヶ月の男児。父親は外反母趾と頸部の腫瘤に対し、3 歳時と 7 歳時に手術を受けた。12 歳時に臨床的に FOP と診断され、32 歳時に遺伝子変異（*ACVRI* 617G>A；R206H）を確認した。症例 1 は在胎 38 週で出生し、精神運動発達に問題はなかった。臨床的には明らかな両側の外反母趾変形（図 1）と頸部の伸展制限を認めた。外反母趾は第一中足骨遠位の過剰骨化と基節骨の著しい低形成を伴っていた（図 2）。第一中手骨と母指基節骨も短縮していた（図 3）。頸椎では椎弓および棘突起が著しく肥厚していた（図 4）。大腿骨頸部は幅が広く、骨軟骨腫様所見を伴っていた（図 5）。

症例 2 は 7 歳の男児。出生時より両側の外反母趾変形を認め数カ所の整形外科を受診したが、診断には至らなかった。初診時、症例 1 と同様、母趾の変形（図 6）と頸部の伸展制限を認めた。X 線学的には母趾は単趾節で第一中足骨遠位の変形を伴った外反母趾を呈していた（図 7）。第一中手骨と母指基節骨も症例 1 と同様に短縮していた（図 8）。頸椎の後方成分の肥厚は著明で、C5/6 および C7/T1 には骨性癒合を認めた（図 9）。大腿骨頸部は太く、長幹骨の骨幹

端部には骨軟骨腫様所見を認めた(図10)。

図1: 症例1、右母趾



図2: 症例1、右足XP



図3: 症例1、右手XP



図4: 症例1、頸椎XP



図5: 症例1、股関節XP



図6: 症例2、右母趾



図7: 症例2、右足XP



図8: 症例2、右手XP



図9: 症例2、頸椎XP



図10: 症例2、両膝XP



D. 考察

異所性骨化発症前の FOP における身体的特徴を詳細に記述した報告は少ない²。我々は FOP の早期の臨床所見として母趾の変形と頸部の伸展制限を、レントゲン所見として第一中足骨および第一中手骨の短縮と変形、頸椎後方成分の肥厚、幅の広い大腿骨頸部、および長幹骨骨幹端部の骨軟骨腫様所見を明らかにした。これら種々の骨格変形は、BMP シグナルの異常に基づく先天性あるいは生後ごく早期に出現する骨格形成異常と思われる。

BMP シグナルは指(趾)における胎生期の細胞凝集および軟骨原基分化に関与するといわれている³。なぜ指(趾)の変形が母指(趾)に限局するかは明らかではないが、近年、ACVRI の非定型的な変異により欠指(趾)症など重度な指(趾)の変形を呈する FOP が報告されている^{4, 5}。遺伝子型の相違により BMP シグナルの機能や強度が異なることにより、様々な指(趾)の表現型を呈するかもしれない。

頸椎の変形に関しては、BMP の antagonist である *noggin* の欠損マウスにおいて、本研究で認められたような棘突起や椎体の外側塊の骨性癒合が報告されている⁶。Noggin 欠損マウスでは BMP の活性は上昇しており、過剰な BMP シグナルが頸椎の hypertrophy を引き起こす一因と示唆される。

FOP では早期より骨軟骨腫様所見を多発性に認めた。また、大腿骨頸部の形態も多発性骨軟骨腫症と類似する。多発性骨軟骨腫症は *EXT1*、*EXT2*、*EXT3* の遺伝子変異によって発症するが、ヘパリン硫酸プロテオグリカンの合成障害をきたす⁷。軟骨分化において、ヘパリン硫酸プロテオグリカンの合成低下により細胞表面の Indian Hedgehog (Ihh) の発現が上昇し、parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) negative feedback loop に影響を及ぼすことが報告されている⁸。BMP の過剰発現により軟骨膜における Ihh の発現が上昇することが知られており⁹、BMP/Ihh/PTHrP loop の障害が FOP における骨軟骨腫の発生に関連しているかもしれない。

FOP では誤診や診断遅延がしばしば問題となる。それにより、不必要な検査や侵襲的医療行為により骨化を増悪させることも起こりえる¹⁰。本研究で明らかにしたさまざまな臨床的、X線学的所見に基づいて FOP を疑い、遺伝子解析で早期に確定診断することが極めて重要である。

E. 結論

異所性骨化発症前の進行性骨化性線維異形成症 2 例の臨床所見、レントゲン所見を

検討した。母趾の変形と頸部の伸展制限が特徴的な臨床所見であり、第一中足骨および第一中手骨の短縮や変形、頸椎後方成分の肥厚、幅の広い大腿骨頸部、長管骨骨幹端部の骨軟骨腫様所見などが早期に認められるレントゲン所見であった。

F. 文献

1. Shore EM, Xu M, Feldman GJ, et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet.* 2006;38:525-7.
2. Kaplan FS, Xu MQ, Glaser DL, et al. Early diagnosis of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics.* 2008;121:e1295-300.
3. Bandyopadhyay A, Tsuji K, Cox K, et al. Genetic analysis of the roles of BMP2, BMP4, and BMP7 in limb patterning and skeletogenesis. *PLoS Genet.* 2006;2:e2116-30.
4. Kaplan FS, Xu M, Seemann P, et al. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1. *Hum Mutat.* 2009;30:379-90.
5. Furuya H, Ikezoe K, Wang L, et al. A unique case of fibrodysplasia ossificans progressiva with an ACVR1 mutation,

G356D, other than the common mutation (R206H). *Am J Med Genet.* 2008;146A:459-63.

6. Wijgerde M, Karp S, McMahon J, et al. Noggin antagonism of BMP4 signaling controls development of the axial skeleton in the mouse. *Dev Biol* 2005;286:149-57.
7. McCormick C, Leduc Y, Martindale D, et al. The putative tumour suppressor EXT1 alters the expression of cell-surface heparan sulfate. *Nat Genet.* 1998;19:158-61.
8. Koziel L, Kunath M, Kelly OG, et al. Ext1-dependent heparan sulfate regulates the range of Ihh signaling during endochondral ossification. *Dev Cell.* 2004;6:801-13.
9. Zhang D, Schwarz EM, Rosier RN, et al. ALK2 functions as a BMP type I receptor and induces Indian hedgehog in chondrocytes during skeletal development. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1593-604.
10. Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, et al. Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics.* 2005;116:e654-61.

G. 研究発表

1. 論文発表

Mishima K, Kitoh H, Katagiri T, Kaneko H,

Ishiguro N. Early clinical and radiological characteristics in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg (Am)* (accepted)

2. 学会発表

- 三島健一、鬼頭浩史、金子浩史、石黒直樹. 進行性骨化性線維異形成症における骨化発症前の骨格異常について 第25回東海小児整形外科懇話会 2010. 2. 13 (名古屋)
- 三島健一、鬼頭浩史、金子浩史、片桐岳信、石黒直樹. 進行性骨化性線維異形成症の家族例. 第21回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2009. 12. 5 (松山)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) における口腔ケアに関する研究

研究分担者 須佐美 隆史

東京大学医学部附属病院 顎口腔外科・歯科矯正歯科 准教授

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 患者は開口障害をしばしば呈し、口腔ケアが困難である。また、う蝕や歯周病の治療が困難で、症状が進行すると顎下部のフレアアップを起こす危険性がある。本研究では、FOP 患者の口腔内を清潔に保つための方法について、FOP 患者の口腔衛生指導経過をもとに検討し、現時点で最善と思われる方法とその注意点をハンドブックにまとめた。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 患者は開口障害をしばしば呈し、口腔ケアが困難である。また、う蝕や歯周病の治療が困難で、症状が進行すると顎下部のフレアアップを起こす危険性がある。本研究では、FOP 患者の口腔内を清潔に保つための方法を症例を通じ検討し、得られた知見とこれまでの報告をもとに、現時点で最善と思われる方法とその注意点をハンドブックにまとめた。

B. 研究方法

開口障害を示す FOP 患者 2 名に対し、口腔衛生指導を行い、歯ブラシと補助的清掃器具の有用性を検討し、得られた所見をもとにハンドブックを作成した。ハンドブックには個人情報掲載していない。

C. 研究結果

通常の歯ブラシでは口腔ケアが十分でなく、小さく薄い歯ブラシ、柄を曲げることのできる歯ブラシが必要であった。音波ブラシは四肢にも症状のある患者に有用で、歯間ブラシは歯ブラシが届きにくいところの清掃に必要であった。開口量が全くない

場合は、歯列口蓋側の清掃は困難であった。得られた知見をもとに「口腔ケアハンドブック」を研究班のホームページに掲載した。

D. 考察

開口障害を示す FOP 患者の口腔ケアには特別な歯ブラシを推奨する必要があり、清掃器具の紹介、清掃方法の指導が重要と思われた。その一助としてウェブサイトからダウンロードできる「口腔ケアハンドブック」は疾患防止に有用と思われた。

E. 結論

FOP 患者の口腔ケア方法を検討し、「口腔ケアハンドブック」を作成した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 電子書籍

田村和美, 須佐美隆史, 森良之: FOP 口腔ケアハンドブック. 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) に関する調査研究班ホームページ (<http://fop.umin.jp/>).

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) における顎顔面形態・咬合に関する研究

研究分担者 須佐美 隆史

東京大学医学部附属病院 顎口腔外科・歯科矯正歯科 准教授

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 患者において開口障害が成長発育期に生じると、顎顔面骨格の成長や咬合に異常をきたす可能性がある。本研究では、FOP 患者の顎顔面骨格形態、咬合を調べた。その結果、顎関節・筋突起の形態異常、小下顎、上顎前突がみられ、FOP の二次的症候である可能性を示した。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 患者において開口障害を成長発育期に生じると、顎顔面骨格の成長や咬合に異常をきたす可能性がある。本研究は、FOP 患者の顎顔面骨格形態、咬合の特徴を明らかにし、成長に伴う変化を調べることを目的とした。

B. 研究方法

開口障害を示す男性 FOP 患者について、8 歳から 21 歳までの成長に伴う変化を調べた。資料は診療上採取した、顔面・口腔内写真、歯列模型、頭部 X 線規格写真とした。研究にあたっては、患者および家族の全面的な同意と協力を得た。

C. 研究結果

顔貌は下顎の後退を示し、顔面骨格は II 級 (ANB 10.1°) で上顎の前方位と小下顎を示した。咬合は著しい上顎前突 (overjet 9.5mm, overbite 5 mm, Angle Class II) であった。下顎筋突起部の異所性骨化がみられ開口障害の原因となっており、下顎頭の平坦化がみられた。こうした特徴は成長に伴い大きく変化することはなかった。また、大臼歯の埋伏・萌出異常を示した。

D. 考察

患者は著しい上顎前突を示したが、大きい overjet が食物摂取に有利に働いていたため歯科矯正治療は行わなかった。下顎頭の変性に伴う小下顎が上顎前突の一因と考えられ、成長に伴い生じた大臼歯の埋伏・萌出異常も小下顎による萌出余地不足により引き起こされたことが考えられた。

E. 結論

顎関節・筋突起の形態異常、小下顎、上顎前突がみられ、FOP の二次的症候である可能性を示した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文論文作成中

2. 学会発表

須佐美隆史、他：進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の 1 症例：8 歳から 21 歳までの経過。第 69 回日本矯正歯科学会大会。2010 年 9 月、横浜 (第 69 回日本矯正歯科学会大会抄録集, 291, 2010.)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) における全身麻酔下での抜歯手技に関する研究

研究分担者 須佐美 隆史

東京大学医学部附属病院 顎口腔外科・歯科矯正歯科 准教授

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 患者は開口障害をしばしば呈し、抜歯が困難であるとともに不用意な抜歯操作は骨化を進行させる。本研究では、FOP 患者に対して全身麻酔下で抜歯を行う際に用いる、症状進行を引き起こさない術前準備、術中手技に関するプロトコルを作成したのち、FOP 患者の大白歯 6 本の抜歯を行い良好な結果を得た。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 患者は開口障害をしばしば呈し、抜歯が困難であるとともに不用意な抜歯操作は骨化を進行させる。本研究では、FOP 患者に対し全身麻酔下で抜歯を行う際に用いる症状進行を引き起こさないための術前準備、術中手技に関するプロトコル作製を目的とした。

B. 研究方法

開口障害を示し大白歯 6 本の萌出異常を認め、全身麻酔下での抜歯を必要とした 18 歳の男性 FOP 患者をモデルとしてプロトコルを作成した。研究にあたっては、患者および家族の全面的な同意と協力を得た。

C. 研究結果

経鼻挿管、術前シミュレーションに基づく術中体位の決定、無理な開口をさせない頬側からのアプローチによる抜歯を行うことにより、安全に抜歯を行えることが明らかとなった。

D. 考察

歯の萌出異常はしばしば歯周炎の急性化

を引き起こし、FOP の症状を進行させ呼吸障害を引き起こす危険性もある。一方、局所麻酔下での抜歯は症状を進行させる危険性が指摘されている。本研究で作製したプロトコルは、炎症急性化に伴う緊急処置を回避するために有用と思われた。

E. 結論

FOP 患者に対し、全身麻酔下で安全に抜歯を行う方法が確立された。

F. 健康危険情報
特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Mori Y, Susami T, Haga N, et al.:
Extraction of six molars under general anesthesia in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). Journal of Oral and Maxillofacial Surgery (in press).

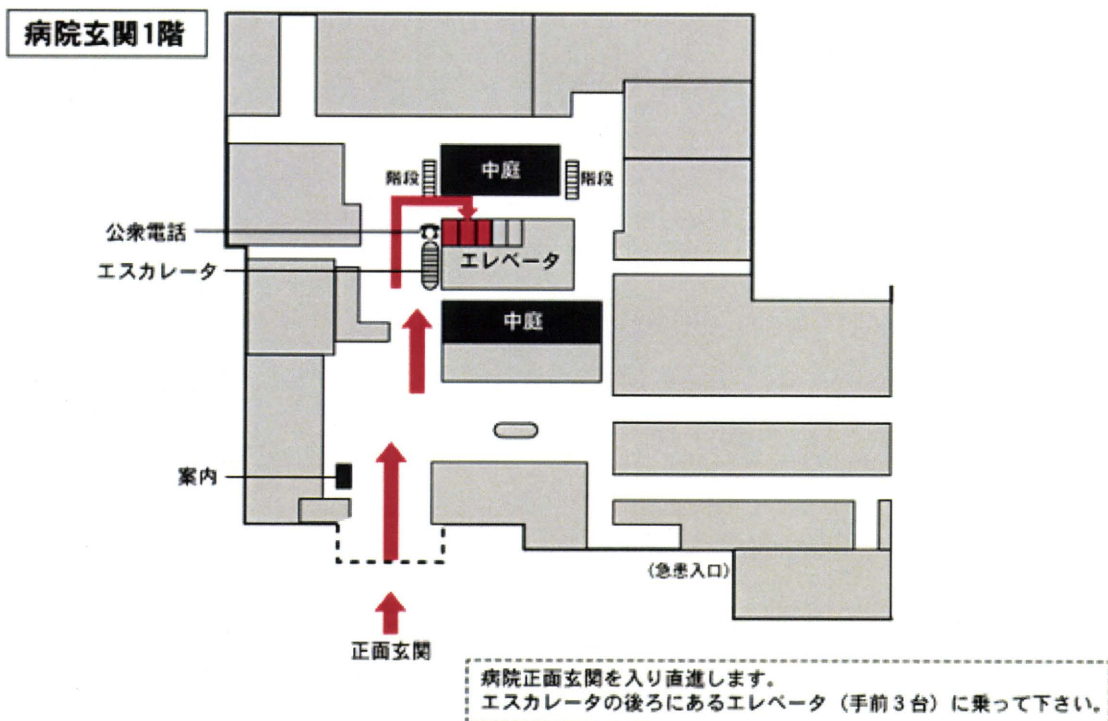
2. 学会発表

特になし。

X I . 平成 22 年度班会議プログラム

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」平成22年度 第1回班会議

会場：慶應義塾大学病院 新棟11階大会議室
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35



厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
【脊柱靭帯骨化症に関する調査研究】 平成 22 年度第 1 回班会議

平成 22 年 5 月 15 日 (土)

於：慶應義塾大学病院 11 階大会議室

10:00 開会の辞 戸山班長より
10:05 ご挨拶 厚生労働省健康局疾病対策課 課長補佐 渡辺顕一郎
10:10 ご挨拶 全国脊柱靭帯骨化症患者家族連絡協議会 会長 今井則三

10:15 セッション「多施設研究の経過報告」① 座長 自治医科大学整形外科 教授 星野雄一

- 1) 「OPLL の神経障害性疼痛ならびに医療環境支援の視点を考慮した集学的アプローチ」
東京大学整形外科 竹下克志、愛知県立大学看護学部 藤原奈佳子
- 2) 「頸椎後縦靭帯骨化における神経症状予測に関する多施設前向き研究」
今給黎総合病院 松永俊二、鹿児島大学整形外科 小宮節郎
- 3) 「術中脊髄モニタリング、最近の知見と進歩—脊椎脊髄病学会モニタリング委員会による前向き多施設研究—」
浜松医科大学整形外科 松山幸弘、東京医科歯科大学整形外科 四宮謙一、和歌山労災病院 安藤宗治、
東京医科歯科大学整形外科 川端茂徳、山口大学 寒竹司、関西医科大学男山病院 齋藤貴徳、
高知大学整形外科 谷口慎一郎、東京女子医科大学八千代医療センター 山本直也、
名古屋大学整形外科 伊藤全哉、杏林大学 里見和彦、高知大学整形外科 谷俊一
- 4) 「進行性骨化性線維異形成症研究の現状」

東京大学リハビリテーション医学分野 芳賀信彦
(それぞれ発表 10 分+質疑応答 5 分)

休憩 5 分

11:20 研究セミナー① 座長 慶應義塾大学整形外科 講師 中村雅也

「脊髄障害に対する病理組織学的画像診断の進歩」慶應義塾大学整形外科 藤吉兼浩
(発表 20 分+質疑応答 5 分)

11:45 ---食事休憩--- (弁当配布)
※中会議室にて「脊柱靭帯骨化症研究班」の幹事会

12:45 セッション「多施設研究の経過報告」② 北海道大学整形外科 教授 鏡邦芳

- 1) 「胸椎 OPLL に対する各種固定手術の手術成績—多施設共同研究」慶應義塾大学整形外科 松本守雄
- 2) 「頸椎 OPLL に対する椎弓形成術合併症調査—多施設共同研究」自治医科大学整形外科 星地亜都司
(それぞれ発表 10 分+質疑応答 5 分)

休憩 5 分

13:20 研究セミナー② 座長 高知大学医学部整形外科 教授 谷俊一

- 1) 「臨床疫学研究の理論と実際」慶應義塾大学衛生学 西脇祐司
- 2) 「骨疾患特異的タンパク質の発見と臨床への橋渡し研究」久留米大学整形外科 永田見生、津留美智代
(発表 20 分+質疑応答 5 分)

14:10 閉会の辞 慶應義塾大学医学部整形外科 千葉一裕

*平成 22 年度第 2 回班会議(予定)
平成 22 年 11 月 6 日 (土) 10:00~ 於：慶應義塾大学

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」

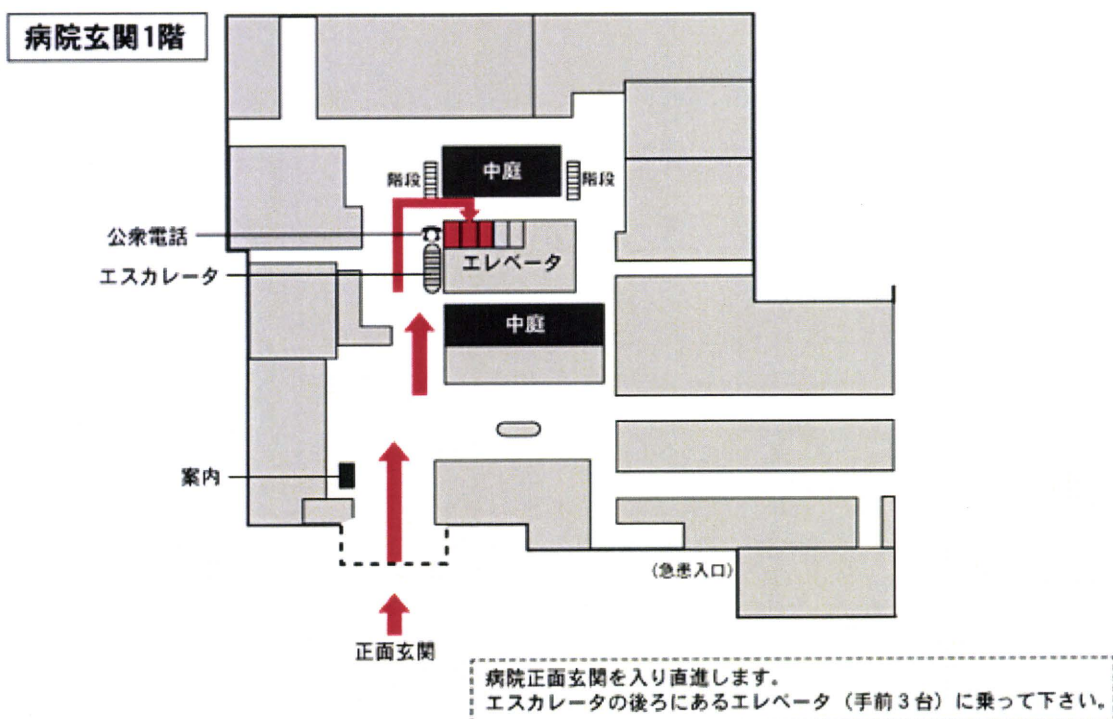
平成22年度第1回班会議 平成22年5月15日(土)

タイムテーブル

10:00	10:15	11:20	11:45	12:45	13:20	14:10
大会議室 開会の辞 厚労省 ご挨拶 全脊柱連 ご挨拶	セッション 「多施設研究の経過報告」① 1) OPLLの神経障害性疼痛ならびに医療環境支援の視点を考慮した集学的アプローチ 2) 頸椎後縦靭帯骨化における神経症状予測に関する多施設前向き研究 3) 術中脊髄モニタリング、最近の知見と進歩 ー 脊椎脊髄病学会モニタリング委員会による前向き多施設研究 4) 進行性骨化性線維異形成症研究の現状	研究セミナー① 脊髄障害に対する病理組織的画像診断の進歩	食事休憩	セッション 「多施設研究の経過報告」② 1) 胸椎OPLLに対する各種固定手術の手術成績 ー 多施設共同研究 2) 頸椎OPLLに対する椎弓形成術合併症調査 ー 多施設共同研究	研究セミナー② 1) 臨床疫学研究の理論と実際 2) 骨疾患特異的タンパク質の発見と臨床への橋渡し研究	閉会の辞
中会議室	幹事会					
会議室5	FOP幹事会					

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」平成22年度 第2回班会議

会場：慶應義塾大学病院 新棟11階大会議室
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35



厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
【脊柱靭帯骨化症に関する調査研究】 平成22年度第2回班会議

平成22年11月6日(土)

於：慶應義塾大学病院 11階大会議室

10:00 開会の辞 戸山班長より

10:10 ご挨拶 全国脊柱靭帯骨化症患者家族連絡協議会

10:15 基礎研究

座長 自治医科大学整形外科 星野雄一

- 1) 「慢性脊椎圧迫モデル(twy/twy)における macrophage/microglia の動態」
福井大学整形外科 中嶋秀明 内田研造 平井貴之 彌山峰史 Alexander Guerrero
渡邊修司 馬場久敏
- 2) 「p2Y1 発現が脊柱靭帯由来細胞の骨分化に及ぼす影響についての検討」
弘前大学整形外科 田中直 工藤整 浅利享 小野睦 沼沢拓也 和田簡一郎 山崎義人 藤哲
弘前大学病態薬理学講座 古川賢一 元村成
- 3) 「Tensile stress が培養脊柱骨化靭帯細胞に及ぼす影響」
福井大学整形外科 彌山峰史 内田研造 Cai Hong-Xin 中嶋秀明 杉田大輔 馬場久敏
- 4) 「後縦靭帯骨化症疾患特異的分子からの創薬研究」
久留米大学整形外科 津留美智代 佐藤公昭 永田見生
福井大学整形外科 馬場久敏 内田研造
弘前大学整形外科 小野睦 沼沢拓也
- 5) 「後縦靭帯骨化症の脊髄誘発磁界」
東京医科歯科大学整形外科 榎 経平
- 6) 「FOP 研究における国内外の進捗状況」
埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 病態生理 片桐岳信 大手聡
(発表6分+質疑応答3分)

休憩 5分

11:15 治療に関する研究

座長 浜松医科大学整形外科 松山幸弘

- 1) 「胸椎後縦靭帯骨化症に対する後方手術—超音波骨メスを用いた前方除圧法について—」
和歌山県立医科大学整形外科 岡田基宏 中川幸洋 吉田宗人 山田宏 橋爪洋 南出晃人
河合将紀 岩崎博 筒井俊二
- 2) 「上位胸椎後縦靭帯骨化症に対する胸骨縦割前方アプローチ」
獨協医科大学整形外科 並川崇 種市洋 稲見聡 野原裕
- 3) 「後縦靭帯骨化症に伴う脊髄症急性増悪および脊髄障害性疼痛に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の治療効果」
千葉大学整形外科 山崎正志 佐久間毅 高橋宏 加藤啓 国府田正雄 大河昭彦 橋本光宏
高橋和久
(発表6分+質疑応答3分)

11:45 ---食事休憩--- (弁当配布)

※中会議室にて幹事会