

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

進行性骨化性線維異形成症患者の難病指定における診断基準に関する研究

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

研究協力者 中原 康雄 東京大学リハビリテーション部助教

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症患者 16 名、同疾患を疑われたが否定された 4 名を対象とし、難病指定における診断基準の妥当性を知ることが目的に、診断基準の各項目に該当するか否かを検討した。患者 16 名中、definite が 13 名、probable が 3 名であった。否定された 4 名中 2 名は possible、2 名は診断基準を満たさなかった。

A . 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia ossificans progressiva: FOP) は、進行性の異所性骨化により四肢関節拘縮、脊柱変形、開口障害を生じ ADL や QOL が低下する疾患である。近年典型例に加えて、FOP-plus, FOP-variant と呼ばれる非典型例の報告が相次ぎ、適切な診断基準の策定が望まれていた。FOP は 2015 年 7 月に指定難病となり、診断基準と重症度分類が公表された。本研究の目的は、指定難病における診断基準の妥当性を知ることである。

B . 研究方法

東京大学医学部附属病院を受診した FOP 患者 16 名、同疾患を疑われたが否定された 4 名を対象とした。診療録を後方視的に確認し、FOP の指定難病臨床調査個人票に記載の診断基準の各項目について、「該当」、「非該当」、「記載無し」のいずれかを選択した。

(倫理面での配慮)

本研究は「リハビリテーション医学に関する後ろ向きの疫学的研究」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 16 名中、「A. 症状」の「1) 進行性の異所性骨化」は全員が該当、「2) 母趾の変形・短縮」は 13 名が該当、2 名が非該当、1 名が記載なし、「3) その他の身体的特徴」は 15 名が該当、1 名が記載なし、であった。「B. 鑑別診断」は全員が「全て除外可」、「C. 遺伝子検査」は 13 名で実施され、ACVR1 遺伝子に変異を認めた。従って診断基準上は 16 名中、definite (A のうち 1 項目以上を満たし B の鑑別すべき疾患を除外し、C を満たすもの) が 13 名、probable (A のうち 1) 及び 2) を満たし B の鑑別すべき疾患を除外したもの) が 3 名であった。

FOP を疑われたが否定された 4 名の主訴と最終診断は、症例 1: 両外反母趾 - 両外反扁平足、症例 2: 膝関節部石灰化 - 偽性偽性副甲状腺機能低下症、症例 3: 後頸部皮下腫瘍 - 良性腫瘍、症例 4: 大腿前面腫瘍 - 外傷性異所性骨化 (疑い) であった。この 4 名を FOP の診断基準に当てはめると、「A. 症状」の「1) 進行性の異所性骨化」は全員が非該当、「2) 母趾の変形・短縮」は 2 名が該当、2 名が非該当、1 名が記載なし、

「3)その他の身体的特徴」は全員が非該当、であった。「B.鑑別診断」は2名が「全て除外可」、2名が「除外不可」であった。「C.遺伝子検査」は3名で実施され、ACVR1 遺伝子に変異を認めなかった。従って診断基準上は4名中、possible (Aのうち1項目以上)が2名で、2名は診断基準を満たさなかった。

以上をあわせて全20名について診断基準の感度と特異度を求めた。Definite と probable を FOP に該当とすると感度、特異度はいずれも1であり、possible を含めて該当とすると感度は0.89、特異度は1であった。このうち ACVR1 遺伝子の解析を行った15名のみを対象とすると、definite と probable を FOP に該当とすると感度、特異度はいずれも1であり、possible を含めて該当とすると感度は0.93、特異度は1であった。

D. 考察

指定難病の制度では、FOP について診断のカテゴリーを definite、probable、possible に分け、definite と probable の中で、重症度分類として modified Rankin Scale、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用い、いずれかが3以上を難病指定の対象としている。従って適切に制度が活用されるためには、診断基準の適切さが求められる。

本研究の結果、definite と probable を FOP に該当とすると、遺伝子検査実施の有無にかかわらず、感度、特異度はいずれも1であり、診断基準の妥当性が示された。

本研究は単一施設の受診患者のみを対象としており、今後多施設での検討を予定し

ている。

E. 結論

指定難病における FOP の診断基準において、definite と probable を該当とすると、感度、特異度はいずれも1であった。

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

1) Nakahara Y, Suzuki R, Katagiri T, Toguchida J, Haga N: Phenotypic differences of patients with fibrodysplasia ossificans progressiva due to p.Arg258Ser variants of ACVR1. Human Genome Variation 2; 15055, 2015,

2. 学会発表

1) 芳賀信彦: 成人骨系統疾患患者の診療から学ぶこと. 第88回日本整形外科学会学術総会(パネルディスカッション「骨系統疾患の現状と展望(研究、診断、そして治療)」), 2015.5.21-24, 神戸
2) 中原康雄、吉川二葉、正田奈緒子、藤原清香、野村恵、小谷博史、真野浩志、井口はるひ、四津有人、野口周一、篠田裕介、芳賀信彦: 進行性骨化性線維異形成症患者における ADL・QOL の経時的評価. 第52回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2015.5.28-30, 新潟

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし