

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自然経過に関する研究
 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

5歳から41歳までの6名のFOP患者に対し、3か月毎に病歴を聴取し、臨床所見や画像所見を検討し、血液生化学的検査を実施して、12か月間の病勢(自然経過)について検討した。フレアアップをきたして異所性骨化を呈したものはなかった。開口制限は成人例では必発し、頸部の強直は比較的早期より出現する臨床所見であった。FOP患者の自然経過におけるベースラインデータを獲得し得た。

A．研究目的

進行性骨化性線維異形成症(FOP)は全身の軟部組織に異所性骨化が進行性に出現する難病であるが、病態は継続的ではなく、フレアアップと呼ばれる有痛性の炎症性腫脹の出現を契機に段階的に悪化する。FOPの自然経過の情報は治験などの際には必須となるが、極めて稀な疾患であるため全体像を把握した情報はない。本研究は、名古屋大学でフォローしている患者に対し、FOP患者の病状経過を前向きに観察することを目的とする。

B．研究方法

対象は名古屋大学に通院中のFOP患者(厚労省難病研究班で作成した診断基準のうち、DefiniteあるいはProbableに該当するもの)で、年齢は限定しない。開始時、3か月後、6か月後、9か月後、12か月後に受診し、病歴聴取、臨床所見(フレアアップの有無、関節可動域測定、ADL評価)および画像所見の評価、血液生化学的検査などを行う。また、開始時、6か月時、12か月時には全身CTを撮像し、異所性骨化を定

量的に評価する。

本研究に参加した患者は、個人情報管理者より匿名化番号が発番され、個人識別情報は鍵のかかる保管庫にて管理される。

成人には説明文書を用いて本人から同意を取得する。16歳以上の未成年の場合は、本人からの同意の他、代諾者からも同意を得る。16歳未満で本人が研究の目的を理解できないと考えられる場合には、代諾者から同意を取得する。

C．研究結果

5歳から41歳までの6名(男4名、女2名)のFOP患者に対し、それぞれ5回のvisitすべてを完結し、病歴、臨床症状、画像所見および血液生化学所見に関するデータを取得した。また、全例においてそれぞれ3回の全身CT撮像も完結できた。

経過観察中、明らかなフレアアップを呈したものはなかった。開口制限を4例、頸部の強直を5例、難聴を2例に認めた。modified Rankin Scale(mRS)で軽度の障害が2例、中等度の障害が2例、中等度から重度の障害が2例であった。また、手術歴を2例に認めた。

全身 CT にて経過中に明らかな骨量が増大したものはなかった。また、血液生化学検査においても、アルカリフォスファターゼの上昇、その他の異常を認めたものはなかった。

D . 考察、

FOP における自然経過の報告は少ない。今回の研究では、経過中に明らかな異所性骨化を呈したものはいなかったが、ベースラインのデータとしては有意義であると思われる。成人の 4 例では全例、著明な開口制限を認めた。また、頸部の可動域制限や強直は小児の 1 例でも認め、比較的早期に出現する症状であることがわかった。成人例ではすべて mRS で中等度以上の障害を認め、これらのデータは難病行政の基盤データとなり得る。

E . 結論

5歳～41歳までの6例のFOP患者の自然経過を1年間観察した。経過中、フレアアップは認めなかったが、本研究はFOP患者の自然経過におけるベースラインのデータを寄与することができた。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Maternal administration of meclozine for the treatment of foramen magnum stenosis in

transgenic mice with achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr* 19(1):91-95, 2017

2. Kohno Y, Nakashima Y, Kitano T, Irie T, Kita A, Nakamura T, Endo H, Fujii Y, Kuroda T, Mitani S, Kitoh H, Matsushita M, Hattori T, Iwata K, Iwamoto Y. Is the timing of surgery associated with avascular necrosis after unstable slipped capital femoral epiphysis ? : A multicenter study. *J Orthop Sci* 22(1):112-115, 2017
3. Matsushita M, Mishima K, Iwata K, Hattori T, Ishiguro N, Kitoh H. Percutaneous pinning after prolonged skeletal traction with the hip in a flexed position for unstable slipped capital femoral epiphysis. *Medicine* 96(19):e6662, 2017
4. Okura T, Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Seki T, Ishiguro N, Kitoh H. Activated FGFR3 prevents subchondral bone sclerosis during the development of osteoarthritis in transgenic mice with achondroplasia. *J Orthop Res* (in press)
5. Osawa Y, Matsushita M, Hasegawa S, Esaki R, Fujio M, Ohgasawara B, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral ossification in mouse model of distraction osteogenesis. *Bone* 105:42-49, 2017

6. Matsushita M, Esaki R, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Clinical dosage of meclozine promotes longitudinal bone growth, bone volume, and trabecular bone quality in transgenic mice with achondroplasia. *Sci Rep* 7(1):7371, 2017
 7. Mishima K, Kitoh H, Matsushita M, Sugiura H, Hasegawa S, Kitamura A, Nishida Y, Ishiguro N. Early radiographic risk factors for rigid relapse in idiopathic clubfoot treated with the Ponseti method. *Foot Ankle Surg* (in press)
 8. Nakahara Y, Kitoh H, Nakashima Y, Toguchida J, Haga N. Longitudinal study of the activities of daily living and quality of life in Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Disabil Rehabil* (in press)
 9. Oda T, Sakai T, Matsushita M, Ono Y, Kitoh H. A novel heterozygous mutation in the T-box protein 4 gene in an adult case of small patella syndrome. *J Orthop Case Rep* 8(1):85-88, 2017
 10. Hasegawa S, Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Kadono I, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N. Chronic lateral epiphyseal separation of the proximal tibia causes late-onset tibia vara. *J Pediatr Orthop B* 27(1):31-34, 2018
2. 学会発表
1. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Sugiura H, Hasegawa S, Kitamura A, Ishiguro N, Ohno K. Clinically feasible dose of meclozine promotes bone growth in mouse model with achondroplasia. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2017.3.19-22 (San Diego)
 2. Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Sugiura H, Kitamura K, Ishiguro N. Transplantation of autologous culture-expanded bone marrow cells and platelet rich plasma for bone regeneration. Comprehensive clinical study of the lower limb lengthening. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
 3. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N. Clinical feasibility of meclozine for improvement of short stature in achondroplasia. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
 4. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N. Long term health-related quality of life in achonroplasia. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
 5. Hiroshi Kaneko, Tadashi Hattori, Koji Iwata, Masaki Matsushita, Hiroki Furuhashi, Hiroshi Kitoh. Disappearance of soft tissue interposition after gradual reduction

- using overhead traction in late-presenting DDH. A prospective comparative study on serial MRIs between pre-walking and walking children. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
6. Hiroshi Kaneko, Hiroshi Kitoh, Masaki Matsushita, Hiroki Furuhashi, Tadashi Hattori. Secondary spherical remodeling from the healed stage to skeletal maturity in Legg-Calvé-Perthes Disease treated with Salter innominate osteotomy. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
 7. Hiroki Furuhashi, Hiroshi Kaneko, Koji Iwata, Tadashi Hattori, Hiroshi Kitoh. Salter innominate osteotomy for DDH in childhood does not predispose to anterior over-coverage and posterior under-coverage in adulthood. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
 8. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、石黒直樹. SF-36 を用いた軟骨無形成症患者の QOL に関する調査. 第 90 回日本整形外科学会 2017.5.17-21 (仙台)
 9. Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Ishiguro N. Transplantation of autologous culture-expanded bone marrow cells and platelet rich plasma during lower limb lengthening. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
 10. Matsushita M, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Clinically feasible dose of meclozine improves bone growth, bone volume, and bone quality in mouse model with achondroplasia. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
 11. Okura T, Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Seki T, Ishiguro N, Kitoh H. Activated FGFR3 prevents subchondral bone sclerosis during the development of osteoarthritis in transgenic mice with achondroplasia. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
 12. Osawa Y, Matsushita M, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral ossification in mouse model of distraction osteogenesis. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
 13. Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K. Oral administration of meclozine for the treatment of short stature in achondroplasia. 13th International Skeletal Dysplasia Meeting 2017.6.21-23 (Bruges)
 14. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Ishiguro N. Treatment of deformities in lower extremity by a multi-axial

- external fixation system. 61st Korean Orthopaedic Association 2017.10.19-21 (Seoul)
15. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、北村暁子、長田侃、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. Meclozine 投与による軟骨無形成症モデルマウスにおける骨伸長と骨質の検討. 第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会 2017.10.26-27(那覇)
 16. 鬼頭浩史、石黒直樹. 培養骨髄細胞と多血小板血漿の移植を併用した下肢骨延長術. 第 11 回骨軟骨フロンティア 2017.11.11(東京)
 17. 鬼頭浩史. 小児整形外科領域における骨系統疾患. 第 10 回胎児骨系統疾患フォーラム学術講演会 2017.11.25(東京)
 18. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹. 骨髄間葉系幹細胞と PRP を用いた骨延長術. 第 2 回 JAPSAM 幹細胞研究会. 2017.12.2(名古屋)
 19. 金子浩史、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、服部義. ペルテス病に対するソルター骨盤骨切り術の骨成熟時成績. 第 28 回日本小児整形外科学会 2017.12.7-8(東京)
 20. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、門野泉、北村暁子、長田侃、西田佳弘、石黒直樹. 脚長差に伴う機能性側弯の特徴. 第 28 回日本小児整形外科学会 2017.12.7-8(東京)
 21. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、長田侃、金子浩史、岩田浩志、服部義、石黒直樹. MAC 創外固定器による下腿変形矯正. 第 28 回日本小児整形外科学会 2017.12.7-8(東京)
 22. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、門野泉、長田侃、西田佳弘、石黒直樹. 脚長差に伴う機能的側弯の特徴. 第 33 回東海小児整形外科懇話会 2018.2.10(名古屋)
 23. 長田侃、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹. 先天性下腿偽関節症に対し早期髓内釘固定を施行した 1 例. 第 33 回東海小児整形外科懇話会 2018.2.10(名古屋)
 24. 大倉俊昭、松下雅樹、三島健一、関泰輔、石黒直樹、鬼頭浩史. FGFR3 は変形性関節症マウスモデルにおける軟骨下骨の骨硬化を抑制する. 第 31 回日本軟骨代謝学会 2018.3.2-3(名古屋)
 25. Osawa Y, Matsushita M, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Bone formation was promoted in mouse model of distraction osteogenesis with gain-of-function mutations in Fgfr3. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2017.3.10-13 (New Orleans)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他