

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に関する調査研究

研究分担者 芳賀 信彦 所属機関名 東京大学リハビリテーション科

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症患者の情報を継続的に収集した。研究班で把握している国内患者は49名で、これは国内患者の過半数と考えられる。生年による診断時年齢は、研究班設置前後で大きく変化し、2008年以降は8名中7名が1歳までに診断されていた。この他、国際診療ガイドライン改訂への協力、国際BMPカンファレンスにおける発表と市民公開講座開催、国際誌への総説投稿、さらに患者レジストリ構築の準備を行った。

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。研究班が過去に行った疫学調査では、国内の患者数を60-84名と推定し、これは世界的な200万人に1人の頻度にほぼ相当していた。この稀少難病の臨床研究を進める目的で、研究班は班員が診療に当たっている患者の情報を収集し、また国際的な診療ガイドラインの執筆、国際会議での発表と公開講座開催、英文誌への総説の投稿、更に患者レジストリの立ち上げ準備を行った。

B．研究方法

研究班が収集するFOP患者49名の情報を解析した。また、International Clinical Council on FOP (ICC on FOP)のメンバーとして、2011年発行の”The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations”の改訂に協力した。さら

に、国際BMPカンファレンスにおける発表と市民公開講座開催、国際誌への総説投稿、さらに患者レジストリ構築の準備を行った。(倫理面への配慮も記入)

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49名の性別の内訳は男性28名、女性21名であった。49名中44名が遺伝子検査を受けており、うち41名は617G>A(R206H)のcommon mutationを示した。その他の3名はそれぞれ774G>T(2015に研究班が報告)、587T>C(2014に研究班が報告)、982G>A、であった。生年による診断時年齢の違いを調査すると、2007年までに出生した患者では、30名中26名が2歳以降に診断を受けていた(R206H以外の遺伝子変異の3名を含む)のに対し、2008年(研究班設置の翌年)以降に出征した患者では、8名中7名が1歳までに診断を受けていた。

FOPの研究等に臨床面から関わることを

目的に設立された ICC on FOP のメンバーとして、2011 年発行の "The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations" の改訂に協力し、新たに設けられた "Acceptable/Low Risk Procedures" の章を執筆した。改訂された国際診療ガイドラインは2019年3月に完成し、IFOPA(International FOP Association) のホームページにも掲載されている。

2018 年 10 月 24-28 日に東京で開催された第 12 回国際 BMP カンファレンス (12th International BMP Conference) では、本研究班の活動について、"Activities of the research group on fibrodysplasia ossificans progressiva in Japan" のタイトルで発表した。更に同カンファレンスの最終日に行われた市民公開講座「FOP を治す！」の企画に協力し、「研究者の立場から」として発表も行った。本研究班の活動については、総説として英文医学誌に投稿し、現在 revise 中である。

今後の FOP 臨床研究、さらには候補治療薬の治験等を進めるためには、日本人患者の情報収集が重要な役割を果たす。そこで難病プラットフォーム (Rare Disease Data Registry of Japan : RADDAR-J) と相談し、患者レジストリ構築の準備を開始した。

D . 考察、

日本の FOP 患者では、海外からの報告と同様 common mutation とされる R206H 変異を示すものが、44 名中 41 名を占めていた。研究班設置の翌年である 2008 年以降には、1 歳までの早期診断例が多くなっていた。これは、研究班が早期診断に繋がらうる X

線所見などを積極的に発表し、国内の整形外科医、小児科医等に啓蒙したこと、遺伝子検査を国内で行える体制が整っていたこと、が原因と考えられる。

FOP は希少疾患であるがゆえに、エビデンスに基づいた治療方針が確立されていない。従来、2011 年発行の "The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations" に沿った診療が行われていたが、発行から数年が経過し、この間新たな研究が多く出版されたこと、また新既候補治療薬が出現してきたことから、改訂が望まれていた。一方、世界中の FOP 診療に係る臨床医が ICC on FOP を設立し、その活動の中で上記国際診療ガイドライン (正確には「ガイドライン」ではない) を改訂することになった。内容の改訂のみならず、新たな章を加えることになり、芳賀は "Acceptable/Low Risk Procedures" の章を執筆した。これは、注射や血管確保、気管内挿管や気管切開による気道確保、低侵襲手術等についての記載で、医療行為が必要となった場合の参考になるものである。十分なエビデンスに基づく記述はできなかったが、今後報告が蓄積されることで、より有用な情報が得られると考える。

第 12 回国際 BMP カンファレンスでは FOP がテーマの一つに取り上げられ、関係する多くの研究者が集った。FOP に関するセッションも 2 つあり、最新の研究成果を得ることができた。また市民公開講座には国内の患者・家族が多く参加し、また IFOPA の Research Committee Member であるとともにアルゼンチンの FOP 組織の代表でもある Moira Liljesthröm 氏も来日し、討論に参

加した。日本の FOP 研究を推し進めるという意味でも、貴重な機会となった。

FOP の患者レジストリに関しては長年の課題であったが、今年度は難病プラットフォームとの連携が始まり、来年度中のレジストリ開始を目指している。

E . 結論

研究班で把握している FOP 国内患者は 49 名で、その多くが 617G>A (R206H) の common mutation を示した。生年による診断時年齢は、研究班設置前後で大きく変化し、2008 年以降は 9 名中 8 名が 1 歳までに診断されていた。この他、国際診療ガイドライン改訂への協力、国際 BMP カンファレンスにおける発表と市民公開講座開催、国際誌への総説投稿、さらに患者レジストリ構築の準備を行った。

F . 健康危険情報 該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1) Hsiao EC, DiRocco M, Cali A, Zasloff M, Al Mukaddam M, Pignolo R, Grunwald Z, Netelenbos C, Keen R, Baujat G, Brown M, Cho TJ, DeCunto C, Delai P, Haga N, Morhart R, Scott C, Zhang K, Diecidue RJ, Friedman CS, Kaplan F, Eekhoff EMW: Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Br J Pharm*, [Epub ahead of print]

2) Kaplan FS, Al Mukaddam M, Baujat G, Brown M, Cali A, Cho T-J, Crowe C, De Cunto C, Delai P, Diecidue R, Di Rocco M,

Eekhoff EMW, Friedman C, Grunwald Z, Haga N, Hsiao E, Keen R, Kitterman J, Levy C, Morhart R, Netelenbos C, Scott C, Shore EM, Zasloff M, Zhang K, Pignolo RJ: The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. *Proc Intl Clin Council FOP 1*: 1-111, 2019

2. 学会発表

1) Haga N: Activities of the research group on fibrodysplasia ossificans progressiva in Japan. 12th International BMP Conference, 2018.10.24-28, Tokyo

H . 知的財産権の出願・登録状況

総括研究報告書にまとめて記載