

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(続報)

研究分担者 鬼頭 浩史 所属機関名 名古屋大学整形外科

研究要旨

4歳から41歳までの6名のFOP患者に対し、1年間の自然経過を観察した。3か月毎に診察してフレアアップの有無を確認するとともに、関節可動域やADLを評価した。また、血液生化学的検査も毎回実施した。開始時、6か月後、12か月後に全身CTにて全身骨量を測定して、異所性骨化の有無を検討した。研究期間中、明らかな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。血液生化学検査では有意な変化を認めず、四肢の大関節の可動域制限が増悪したものもなかった。全身CTでは、小児2例では成長に伴う全身骨量の増大を認めた。本研究のデータは、FOP患者のベースラインデータとして活用可能である。

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患者の病状の自然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(厚生労働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

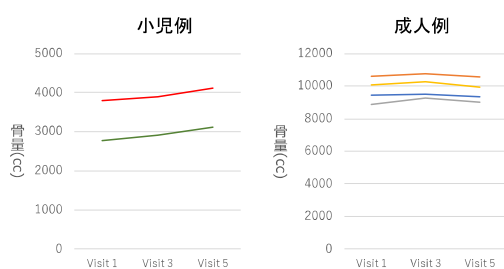
4歳から41歳までの6名(男4名、女2名)のFOP患者に対し、それぞれ5回のvisitすべてを完結し、病歴、臨床症状、画像所見、血液生化学所見、全身CTに関するデータを取得した。ADLのベースラインとしては、小児例2例は明らかな障害はなかったが、成人例4例では開口制限や関節可動域制限により、中等度から重度の障害を認め

た(表1)

年齢(歳)	性別	最大開口長(mm)	modified Rankin Scale (mRS)	食事・栄養	呼吸
4	男	30	明らかな障害なし	症候なし	症候なし
7	男	28	明らかな障害なし	症候なし	症候なし
23	女	15	中等度	症候なし	症候なし
24	女	0	中等度~重度	摂取に介助を要する	症候なし
32	男	0	中等度~重度	食事形態・道具の工夫を要する	肺活量低下
41	男	2	中等度	食事形態・道具の工夫を要する	症候なし

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。7歳の小児例でmodified Rankin Scale 1段階の低下を認める以外に、ADLの変化はなかった。関節可動域に関しては、小児例では保たれていたが、成人例では体幹や肩、股、肘関節などに著明な制限を認めた。経過中に明らかな悪化をきたしたものはなかった。血液生化学検査では、アルカリフォスファターゼ、カルシウム、CRPなどに有意な変化を認められたものはなかった。全身CTにて、経過中に明らかな骨量増大を認めた例はなかった。しかし小児では、成長に伴うと思われる骨量増大を2例ともに認めた(図1)。

図1:全身CTによる骨量の推移



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なく、ADL、関節可動域、血液生化学検査における有意な変化は認め

なかった。成人例では全例、著明な開口制限を認め、食事・栄養の摂取に難渋していた。また、脊椎や四肢の拘縮が著明であった。一方、小児例では四肢の大関節に拘縮はなかったが、2例ともに頸部の可動域制限あるいは強直を認め、これらは比較的早期に出現する症状であることがわかった。

われわれは以前、フレアアップに伴ってアルカリフォスファターゼが著明に上昇し、全身CTで明らかな骨量増加が認められることを明らかにしたが、今回は血液生化学検査、全身CTともに有意な変化を認めず、フレアアップが生じなかったことと合致していた。血清のアルカリフォスファターゼの測定、全身CTによる骨量の定量は異所性骨化発生の有用な診断ツールになり得るが、小児では成長に伴う骨量増加に注意を要する。また、Pignoloらは国際共同調査において、47%でフレアアップを生じることなく骨化が進行したと報告しており、顕在する異所性骨化の評価にこれら検査が有用かどうかは今後の研究が待たれる。

E. 結論

4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、難病行政の基盤データとなり得る。

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. Oda T, Matsushita M, Ono Y, Kitoh H, Sakai T. 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, 2018
 2. 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* 36(1):300-308, 2018
 3. 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
 4. 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* 24(6):509-513, 2018
 5. Kadono I, Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Sato K, Kako M, Ishiguro N. Changes in the range of motion of the lower limb joints during extensive tibial lengthening in achondroplasia. *J Pediatr Orthop B* 27(6):535-540, 2018
 6. Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, Ogata T, Hashimoto S, Haga N. Congenital limb deficiency in Japan: A cross-sectional nationwide survey on its epidemiology. *BMC Musculoskelet Disord* 19(1):262, 2018
 7. Fujio M, Osawa Y, Matsushita M, Ogisu K, Tsuchiya S, Kitoh H, Hibi H. A mouse distraction osteogenesis model. *J Vis Exp* 14:141, 2018
 8. Mishima K, Kitoh H, Matsushita M, Nagata T, Kamiya Y, Ishiguro N. Extensive bone lengthening for a patient with linear morphea. *Case Rep Orthop* 2018:4535804, 2018
 9. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N. Physical, mental and social problems of adolescent and adult patients with achondroplasia. *Calcif Tissue Int* (in press)
 10. 鬼頭浩史. HPPにおける骨折リスクについて. *HPP Frontier* 1:40-41, 2018
 11. 鬼頭浩史. 思春期を診る・四肢や体幹の痛み. *小児科*59(5):543-548, 2018
 12. 鬼頭浩史. 骨系統疾患の治療-現状と展望-. *日整会誌* 92(12):977-986, 2018
2. 学会発表
1. 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. エイロプレートによる大転子骨端線抑制術の短期術後成績. 第33回東海小児整形外科懇話会 2018.2.10 (名古屋)

2. 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)
3. 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)
4. 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)
5. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹. 骨系統疾患の治療-現状と展望- 第91回日本整形外科学会 2018.5.24-27 (神戸)
6. 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 2018.5.24-27 (神戸)
7. 金子浩史、服部義、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、吉橋裕治、則竹耕治、石黒直樹. ペルテス病に対する装具療法とソルター骨盤骨切り術の比較. 第91回日本整形外科学会 2018.5.24-27 (神戸)
8. Kitoh H. Transplantation of autologous culture-expanded bone marrow cells and PRP during lower limb lengthening. Asia Pacific Stem Cells and Cartilage Repair Symposium. 2018.6.30 (Gwangju, Korea)
9. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、長田侃、石黒直樹、藤原清香、芳賀信彦、北岡太一、窪田拓生、大園恵一. 軟骨無形成症患者における思春期以降のQOLの検討. 第36回日本骨代謝学会 2018.7.26-28 (長崎)
10. 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. 小児先天性疾患に合併した下腿変形に対するMAC創外固定器による矯正. 第31回日本創外固定骨延長学会 2018.8.3-4 (弘前)
11. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Ishiguro N, Fujiwara S, Haga N, Kitaoka T, Kubota T, Ozono K. Long-term health-related quality of life in patients with achondroplasia and hypochondroplasia. Annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2016.9.28-10.1 (Montreal)
12. 藤原幾磨、窪田拓生、道上敏美、望月弘、難波範行、鬼頭浩史、澤井英明、仲野和彦、藤井庄人、長谷川航、渡邊淳、川端秀彦、大園恵一. 低ホスファターゼ症に対する酵素補充療法の全例調査(特定使用成績調査)-中間解析データ. 第52回日本小児内分泌学会 2018.10.4-6 (東京)
13. 窪田拓生、藤原幾磨、道上敏美、望月弘、難波範行、鬼頭浩史、澤井英明、

- 仲野和彦、内山正彦、長谷川航、別所友子、渡邊淳、川端秀彦、大園恵一、日本人低ホスファターゼ症患者 36 例のベースラインの検討—ALP 酵素補充療法特定使用成績調査より— 第 52 回日本小児内分泌学会 2018.10.4-6 (東京)
14. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹. 病態メカニズムに基づいた小児難治性骨疾患に対する治療薬開発研究. 第 33 回日本整形外科学会基礎学術集会 2018.10.11-12 (奈良) 講演
 15. 長田侃、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、神谷庸成、加藤有一、石黒直樹. 重症軟骨無形成症の 1 例. 第 66 回成長ホルモン研究会 2018.10.13 (名古屋)
 16. 神谷庸成、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、長田侃、石黒直樹. 距舟関節と踵立方関節の二関節固定で治療した成長終了後の遺残内反尖足変形. 第 22 回東海足と靴の研究会. 2018.10.20 (名古屋)
 17. 金子浩史、鬼頭浩史、服部義. 高年齢発症ペルテス病に対するソルター骨盤骨切り術. 第 45 回日本股関節学会 2018.10.26-27 (名古屋)
 18. 鬼頭浩史. 低ホスファターゼ症—見逃すことのない治療可能な疾患—. 第 29 回日本小児整形外科学会 2018.12.14-15 (名古屋)
 19. 金子浩史、服部義、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、則竹耕治、吉橋裕治. 6.0~8.0 歳発症のペルテス病に対するソルター骨盤骨切り術と免荷屈曲外転装具治療の成績の比較. 第 29 回日本小児整形外科学会 2018.12.14-15 (名古屋)
 20. 神谷庸成、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、長田侃、石黒直樹. 成人期に遺残した内反尖足変形に対して距舟関節と踵立方関節の固定を行った 3 例. 第 29 回日本小児整形外科学会 2018.12.14-15 (名古屋)
 21. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、門野泉、長田侃、神谷庸成、石黒直樹. ペルテス病に対するソルター骨盤骨切り術の治療成績—骨頭前方の骨吸収の範囲による予後予測— 第 29 回日本小児整形外科学会 2018.12.14-15 (名古屋)
 22. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、長田侃、神谷庸成、芳賀信彦、藤原清香、大園恵一、石黒直樹. 思春期以降の QOL からみた軟骨無形成症患者の低身長に対する治療目標 第 29 回日本小児整形外科学会 2018.12.14-15 (名古屋)
 23. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、門野泉、長田侃、神谷庸成、石黒直樹. エイトプレートによる大転子骨端線抑制術の治療成績 第 29 回日本小児整形外科学会 2018.12.14-15 (名古屋)
 24. 長田侃、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、神谷庸成、石黒直樹. 先天性下腿偽関節症に対し早期に逆行性髄内固定を施行した 1 例 第 29 回日本小児整形外科学会 2018.12.14-15 (名古屋)
 25. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、長田侃、神谷庸成、芳賀信彦、藤原清香、

- 大園恵一、石黒直樹． 骨形成不全症における思春期以降のQOLの検討 第29回日本小児整形外科学会 2018.12.14-15 (名古屋)
26. 鬼頭浩史． 軟骨無形成症における成人期を見据えた小児期の治療戦略． 第30回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2018.12.15 (名古屋)
27. 松下雅樹、鬼頭浩史、大澤郁介、三島健一、石黒直樹． 軟骨無形成症の骨延長における骨形成は促進される—マウスモデルでの検討— 第30回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2018.12.15 (名古屋)
28. 長田侃、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、神谷庸成、石黒直樹． 進行性骨化性線維異形成症患者1年の自然経過観察研究 第30回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2018.12.15 (名古屋)

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