

厚生労働科学研究費補助金 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 東京大学リハビリテーション科 教授

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50名に達し、これは国内患者の過半数と考えられる。研究分担者も改訂に協力した国際診療指針(2019年6月)の翻訳に着手し、Executive Summary of Key Practice Points (重要な実践ポイントのエグゼクティブサマリー)を研究班ホームページに掲載した。患者レジストリ構築の準備を進め、関係する京都大学での倫理審査が終了し、事務局を置く東京大学の体制を整備した。

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る患者の情報を収集し、また国際的な診療指針の翻訳、患者レジストリ構築の準備を進めた。

B . 研究方法

研究班が収集するFOP患者50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、その一部を翻訳した。さらに、患者レジストリ構

築の準備を進めた。

(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50名の性別の内訳は男性28名、女性22名であった。50名中47名が遺伝子検査を受けており、うち44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)以降に出生した患者では、9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指針は 2019 年 3 月に完成し、6 月にバージョンアップしている。研究班ではこのうち Executive Summary of Key Practice Points の部分を翻訳し(邦題: 重要な実践ポイントのエグゼクティブサマリー)、研究班ホームページに掲載した。

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、関係する京都大学での倫理審査が終了し、事務局を置く東京大学の体制を整備した。

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、47 名中 44 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りうる 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。本年度は、研究班の活動を中心に和文、英文の総説を執筆し発表しており、さらに早期診断の流れが進むと考えている。

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指針を改訂した。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。さらに本指針の中で重要な項目をピックアップした Executive Summary of Key Practice Points の部分を翻訳し研究班ホームページに掲載したことで、FOP の診療経験の乏しい医療従事者に役立つ情報を提供できたと考えている。今後同指針全体の翻訳を考えている。

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、レジストリ構築の準備が進んだ。

E . 結論

研究班で把握している FOP 国内患者は 50 名に上り、その多くが 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 7 名が 1 歳までに診断されていた。この他、国際診療指針の翻訳、患者レジス

トリ構築の準備を進めた。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1) Haga N, Nakashima Y, Kitoh H, Kamizono J, Katagiri T, Saijo H, Tsukamoto S, Shinoda Y, Sawada R, Nakahara Y: Fibrodysplasia ossificans progressiva: review and research activities in Japan. *Pediatr Int* 62: 3-13, 2020

2) 芳賀信彦、中島康晴、鬼頭浩史、片桐岳信、神菌淳司、西條英人: 進行性骨化性線維異形成症に関する臨床研究. *脊椎脊髄ジャーナル* 33: 145-150, 2020

3) Nakahara Y, Kitoh H, Nakashima Y, Toguchida J, Haga N: The longitudinal study of activities of daily living and quality of life in Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Disabil Rehabil* 41(6): 699-704, 2019

4) 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* 85: 1199-1207, 2019

2. 学会発表

1) Haga N: Contribution of rehabilitation medicine to patients with typical form of fibrodysplasia ossificans progressiva. 13th ISPRM World Congress, 2019.6.9-13, Kobe

2) Haga N, Shinoda Y, Fujiwara S, Mano H, Sawada R: Application of a dynamic spinal brace to a child with fibrodysplasia ossificans progressiva developing acutely progressing scoliosis. ISPO 17th World Congress, 2019.10.5-8, Kobe

3) 芳賀信彦: 成人後を見据えた小児骨系統疾患の診療. 第92回日本整形外科学会学術総会(教育研修講演), 2019.5.11, 横浜

4) 芳賀信彦: 小児希少疾患のリハビリテーション診療. 第56回日本リハビリテーション医学会学術集会(教育講演), 2019.6.15, 神戸

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

該当なし