

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51名に達し、このデータを解析した。さらに昨年度から準備をはじめた患者レジストリについては、事務局を置く東京大学での倫理審査が終了し、登録を開始した。研究分担者がメンバーである International Clinical Council on FOP では患者の新型コロナウイルスへの対応を議論し、患者・家族向けに資料を作成し、日本語版も研究班ホームページに掲載した。

委員会の承認を受けて行った。

#### 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人の頻度にはほぼ相当していた。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、また患者レジストリの登録を開始した。また研究分担者がメンバーである International Clinical Council on FOP では患者の新型コロナウイルスへの対応を議論し、患者・家族向けに資料を作成し、日本語版も研究班ホームページに掲載した。

#### B. 研究方法

研究班が収集するFOP患者51名の情報を解析した。患者レジストリ構築の準備を進め、体制を構築、患者登録を開始した。研究分担者がメンバーである International Clinical Council on FOP (ICC on FOP) では患者の新型コロナウイルスへの対応を議論し、患者・家族向けに資料を作成し、日本語への翻訳作業を行い研究班ホームページに掲載した。

(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

#### C. 研究結果

FOP患者51名の性別の内訳は男性28名、女性23名であった。51名中48名が遺伝子検査を受けており、うち45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、10名中8名が1歳までに診断を受けていた。

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進め、2020年7月1日付で東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会 ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会より承認を得た。東京大学医学部附属病院に通院中の患者数名よりレジストリへの参加同意が得られ、また他の医療機関通院中の患者に関しては、当該施設での倫理審査または京都大学での中央倫理審査の手続きを行った。

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、患者の新型コロナウイルスへの対応

に関する議論に参加し、患者・家族向け資料作成に協力した。この資料は Coronavirus (COVID-19) Precautions for FOP Patients & Families (日本語訳: FOP 患者家族のコロナウイルス (COVID-19) 予防策) として3回にわたり改訂された (最終版は 2020 年 12 月 30 日改訂)。これらについては日本語への翻訳作業を行い、研究班ホームページに掲載した。さらに ICC on FOP では 2021 年 3 月 18 日に Coronavirus (COVID-19) Vaccine recommendations を発行しており、今後日本語訳を作成する予定である。

#### 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、48 名中 45 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。これには、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たこと、が寄与したと考えられる。早期診断は、異所性骨化につながるフレアアップの予防により機能障害の進行を予防することにつながり、患者の ADL や QOL 維持に貢献するため、今後も重視していきたい。

FOP の患者レジストリに関しては長年の課題であったが、昨年度から難病プラットフォームとの連携が始まり、今年度は東京大学の倫理審査の承認を受けたことで、レジストリ登録を開始できた。新型コロナウイルスの影響を受け患者の医療機関受診が控えられていることから、患者登録は予定通りに進んでいないが、今後登録者数を増やしていきたい。

日本で 2020 年 1 月に初めての患者が確認された新型コロナウイルス感染症は、FOP 患者およびその診療に大きな影響を与えている。異所性骨化の進行に伴い胸郭の可動性が低下し、脊柱変形を合併することがあるため、FOP 患者ではもともと呼吸障害の発生とそれによる死亡リスクが高い。従って FOP 患者は新型コロナウイルス感染症への罹患を避けるべきであり、そのため医療機関受診を含む外出機会が著しく低下している。また現在開発されている新型コロナウイルスワクチンの投与ルートは筋注に限られるため、ワクチン接種に伴うフレアア

ップや異所性骨化のリスクを否定できない。今回 ICC on FOP で制作した Coronavirus (COVID-19) Precautions for FOP Patients & Families には重要な情報が含まれるため、タイムリーに翻訳作業を行う研究班ホームページに掲載することを心掛けた。これは国内で FOP の診療に当たっている医療者に有益な情報をもたらしている。今後新型コロナウイルスワクチンに対する考え方が徐々にアップデートされる予定である。

#### E. 結論

研究班で把握している FOP 国内患者は 51 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 10 名中 8 名が 1 歳までに診断されていた。その他、患者レジストリ構築、「FOP 患者家族のコロナウイルス (COVID-19) 予防策」の策定協力と翻訳作業、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) 芳賀信彦: 小児希少疾患のリハビリテーション診療. Jpn J Rehabil Med 57(4): 334-339, 2020

2) 芳賀信彦: 成人後を見据えた小児骨系統疾患の診療. 日整会誌 94(4): 248-254, 2020

3) Pignolo RJ, Cheung K, Kile S, Fitzpatrick MA, De Cunto C, Al Mukaddam M, Hsiao EC, Baujat G, Delai P, Eekhoff EMW, Di Rocco M, Grunwald Z, Haga N, Keen R, Levi B, Morhart R, Scott C, Sherman A, Zhang K, Kaplan FS: Self-reported baseline phenotypes from the International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Association Global Registry. Bone 134: 115274, 2020

##### 2. 学会発表

該当なし

#### 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