

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

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究  
(進行性骨化性線維異形成症の臨床研究)

研究分担者 氏名 藤原稔史 所属機関 役職 九州大学・病院・整形外科・助教

研究要旨

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) は軟部組織で炎症を生じ、痛みと腫脹が出現して持続するフレアアップという現象を生じ、筋肉周囲で骨化を生じ、周囲の骨と癒合し、関節可動域制限や歩行障害が出現し、日常生活動作は著名に低下する。フレアアップを生じる機構は不明であり、フレアアップを血液検査の推移により予測することは、診療上重要である。当科でFollowしているFOP患者6例の骨化部位とフレアアップの起こる頻度、さらにはフレアアップの起こる前後での血液検査の炎症所見を調べた男性4例、女性1例で、全例FOPの診断を遺伝学的に確認されている。年齢は15歳～29歳で、上腕骨・大腿骨といった長管骨と脊椎に骨化病変を認めた。フレアアップを生じる前と後の外来で採取した血清C反応性タンパク (CRP) 値と白血球数を調査したが、特に有意な上昇を認めなかった。FOPにおけるフレアアップの炎症は通常の炎症とは異なる機序が考えられ、その病態解明に更なる研究が必要である。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) は軟部組織で炎症を生じ、痛みと腫脹が出現して持続するフレアアップという現象を生じる。その後、筋肉周囲で骨化を生じ、周囲の骨と癒合し、関節可動域制限や歩行障害が出現し、日常生活動作は著名に低下する。外傷や手術などの医療行為のような筋肉内に出血を伴う場合にフレアアップを生じることは分かっている。しかし、実際は特に誘因なくフレアアップを生じる場合もあり、その発生機序は一切不明である。また、発生時期も不明であり、その持続期間も分からず、実際は腫脹や痛みが軽度あるものの、それをフレアアップと診断すべきか悩ましい場合もある。血液検査でフレアアップの発生の予測とその状態を評価できれば、臨床における治療に非常に有用である。

そこで当科でFollowしているFOP患者6例の骨化部位とフレアアップの起こる頻度、さらにはフレアアップの起こる前後での血液検査を調べる。血液検査は炎症を表す血清C反応性タンパク (CRP) と白血球数とした。そして、フレアアップの予測因子と反応因子を解明し、フレアアップの予防と新たなFOP治療開発に繋げる。

B. 研究方法

当科でFollowしているFOP患者6例に対して、骨化部位を画像 (単純X線) で評価し、フレアアップが発生する以前に採取していた血液検査とフレアアップ後に採取していた血液検査の結果を比較し、フレアアップの予測因子と反応する因子を検討した。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研

究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意 (インフォームド・コンセント) を取得し、当院の倫理委員会承認を得た。

C. 研究結果

6例中5例で血液検査は採取されていた。男性4例、女性1例で、全例FOPの診断を遺伝学的に確認されている。年齢は15歳～29歳であった。ほとんどの患者で上腕骨・大腿骨といった長管骨と脊椎に骨化病変を認め、各関節に可動域制限を認めた。

フレアアップは1年間に平均1.4 (1～2) 回発生した。打撲に起因するものと特に誘因なく発症するものがあった。CRP値はフレアアップ前が平均0.22mg/dL (0.07～0.26) で、フレアアップ後は平均0.24 (0.14～0.55) で統計学的有意差はなかった。白血球数はフレアアップ前の平均5203/ $\mu$ L (4190～7060) でフレアアップ後は平均5900/ $\mu$ L (4530～7120) で統計学的有意差はなかった。

D. 考察

FOPにおいてフレアアップは腫脹と熱感、圧痛という炎症の3主張を特徴とするが、血液検査上、炎症反応を示す白血球数とCRP値にフレアアップ前後での有意差はなかった。関節リウマチや強直性脊椎炎などの炎症性疾患は血液検査で炎症反応が上昇し、経過とともに関節が強直するが、FOPにおけるフレアアップと骨化は全身の炎症に起因しない可能性が考えられた。また、実際にフレアアップを起こす直前と直後に血液検査を採取しておらず、計測できなかった可能性も示唆された。症例数が少なく、今後可能であれば症例数を増やすか、炎症反応ではなく、他の因子を検討する必要があることが考えられた。

**E. 結論**

FOPのフレアアップ前後の血液検査から炎症反応の動態を調べた。FOPのフレアアップにおいて、明らかな炎症反応の変化はないことが本研究で示された。さらに経過を追う必要がある。

**F. 健康危険情報**

特記事項なし

**G. 研究発表**

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし