

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小児の臨床経過

研究分担者 鬼頭浩史 あいち小児保健医療総合センター 副センター長

研究要旨

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) は全身の軟部組織が進行性に骨化する難病であり、骨形成因子の I 型受容体である ACVR1 遺伝子の機能亢進型変異により発症する。異所性骨化発現の機序として、ACVR1 の変異によりアクチビン A が ACVR1 に結合して骨形成因子のシグナルを活性化することが知られている。ラパマイシンは mTOR シグナルを介してアクチビン A を抑制して骨化を予防する。FOP 小児 2 例に対し、ラパマイシン投与による医師主導治験を終了し、その後の臨床経過を追跡した。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) は筋、腱、靭帯などの軟部組織に異所性骨化が進行性に出現する難病で、通常骨化はフレアアップと呼ばれる有痛性の炎症性腫症の出現を契機に段階的に増悪する。FOP は骨形成因子 (BMP) の I 型受容体である ACVR1 遺伝子の機能亢進型変異により、アクチビン A が活性化することにより発症する。患者由来 iPS 細胞を利用した基礎研究により、ラパマイシンがアクチビン A の活性を抑制し、動物モデルにおいて異所性骨化を予防することが示され、京都大学、東京大学、九州大学、名古屋大学でラパマイシンを服用した医師主導治験が実施された。本研究では、治験を終了した FOP 小児患者 2 名の臨床経過についてデータを集積、解析した。

B. 研究方法

あいち小児保健医療総合センター整形外科に通院中の FOP 男児 2 名 (10 歳および 13 歳) について、経過中のフレアアップの出現回数、部位、新たな異所性骨化の出現や

増大などを評価した。なお、フレアアップは「48 時間以上、腫脹を伴う疼痛が継続したエピソード」と定義とした。

(倫理面への配慮)

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に基づいて研究を遂行した。

C. 研究結果

10 歳男児：

経過中、明らかなフレアアップは認めず、四肢大関節の拘縮増悪も認めなかった。睡眠時無呼吸症候群に対し簡易睡眠検査を実施し、扁桃肥大は軽度であり経過観察となった。脊柱変形に伴う体幹の過屈曲に対し、座位保持装置を作成して呼吸を補助した。

13 歳男児：

2021 年 1 月にてんかん発作に伴う右大腿骨骨折を、3 月には上腕骨骨折を生じた。それぞれの骨折は保存的に骨癒合を得たが、左肘関節の拘縮が増悪した。てんかんに関しては、抗てんかん薬にてコントロールされた。明らかなフレアアップはなく、新たな骨化巣も認めなかったが、左上肢関節の拘縮

は増悪した。

#### D. 考察、

今回の 2 症例はいずれもラパマイシンの医師主導治験に参加し、2021 年に試験を完遂した。いずれの症例も試験期間中、頻回にフレアアップを生じたが、臨床所見および CT での全身骨量測定において新たな骨化巣の出現は認めなかった。また、試験終了後約 1 年間観察したが、いずれも明らかなフレアアップなく経過している。FOP では臨床症状が階段状に増悪することが知られており、薬剤投与による比較試験を実施する場合、自然経過を把握することの重要性を痛感した。

13 歳男児ではてんかん発作を発症した。渉猟し得た範囲では、FOP にてんかんを合併する報告はなく、本症例のように予期しない外傷により ADL の低下を招くことがあるので注意を要する。今後、FOP における合併症のデータ蓄積が必要である。

#### E. 結論

医師主導治験終了後の FOP 小児 2 例の臨床経過を追跡した。経過中、フレアアップや新たな異所性骨化巣の出現は認めなかったが、1 例でてんかん発作に伴う長管骨骨折を生じ、隣接関節の拘縮が増悪した。

#### 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

Kitoh H. Clinical aspects and current therapeutic approaches for FOP. Chapter Title. In: Current Issues in Medicine: Surgical and Medical Specialties. R. Bawa et al. (eds.), Taylor

Francis/Jenny Stanford Publishing, Singapore, 2021

##### 2. 学会発表

Kitoh H. Raising clinical suspicion of skeletal dysplasia: The application of gene panel testing to facilitate early diagnosis, Case study sharing from Japan. BioMarin Expert Meeting. 2021.5.8 (web)

戸口田淳也、岡本健、黒田隆、芳賀信彦、緒方徹、鬼頭浩史、三島健一、中島康晴、山本憲、楠康代. 進行性骨化性線維異形成症に対する新規治療薬の開発. 第 39 回日本骨代謝学会. 2021. 10. 8-10 (神戸)

鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、神谷庸成、金子浩史、北村暁子、澤村健太. 小児難治性運動器疾患に対する薬物アプローチ. 第 36 回日本整形外科学会基礎学術集会. 2021. 10. 14-15 (web)

鬼頭浩史. 日常診療で注意すべき骨系統疾患. 第 3 回東海地区骨系統疾患研究会. 2022. 2. 26 (名古屋)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし