

**THE MEDICAL MANAGEMENT OF FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS
PROGRESSIVA: CURRENT TREATMENT CONSIDERATIONS**
(進行性骨化性線維異形成症の医学的管理：現行の治療に関する考え方)

II. 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) の翻訳

本翻訳は原著版の3ページに記載されている以下の記述に従って翻訳作業が行われたものである。

“This version of the FOP Guidelines, written in English, is the only version reviewed and endorsed by the ICC. The ICC acknowledges that this document may be freely translated into other languages, but does not guarantee the accuracy of any such translations. To the extent possible, any translation of the FOP Guidelines should be performed and reviewed by bilingual medical experts from the country where the translation is intended to be used.”

「FOPガイドラインの本バージョンは英語で記述されており、ICCにより検討され保証され唯一のバージョンである。ICCはこの書類が自由に他の言語に翻訳されることを承認するが、いかなる翻訳の正確性を保証しない。可能な限りFOPガイドラインの翻訳は、その翻訳の使用が意図される国のバイリンガルの医療専門職により、行われるべきである。」

2019年11月

進行性骨化性線維異形成症（FOP）に関する調査研究班
芳賀信彦

II. 重要な実践ポイントのエグゼクティブサマリー

方法

FOP の臨床専門知識のために 14 ヶ国から選ばれた ICC メンバー 21 名 (Hsiao et al., 2018) およびコンサルタント 5 名が、本サマリーステートメントの作成を共同で行った。参加者には、麻酔科医、内分泌科医、リウマチ科医、整形外科医、臨床遺伝学者、分子遺伝学者、新生児科医、小児科医、内科医、リハビリテーション科医、老人科医、皮膚科医、歯科医、口腔外科医および親支援グループの無議決権代表者が含まれた。全ての参加者は利益相反の表明を行った。参加者の合意形成は学術的資金によって支えられ、製薬会社による支援はなかった。合意形成の方法にはデルファイ変法を採用した (Di Rocco et al., 2017)。PubMed で検索用語

「fibrodysplasia ossificans progressiva」を用いて包括的な文献検索を行った。補足情報が必要な場合は、PubMed 検索により FOP に関連する追加文献も確認した。2400 件を超える論文の包括的レビューが ICC 出版委員会による議論の基盤となった。合意形成のための準備は 12 ヶ月におわたって行われ、ワーキンググループメンバーによる準備会議 2 回および定期的な電話会議での議論が行われた。さらに、広範な検討のために Di Rocco et al., 2017 および Hsiao et al., 2018 からの推奨事項も取り入れられた。最終の合意形成会議では、提案事項および推奨事項が参加者によって検討され、必要な場合には全体セッションで推奨事項の再編について議論し、決定した。FOP は非常に稀な疾患であるため、ステートメントの基となるエビデンスの強さは一般に中から低である。公表データが入手できない、または不十分な場合は、専門家の臨床経験および意見を検討した。最終的に、全ての臨床専門家がエグゼクティブサマリーを承認した。

一般的推奨事項：

1. FOP の診断は臨床的になされる（足の母趾の変形を含む骨格の形成異常、軟部組織腫脹および進行性異所性骨化）が、遺伝的確認を必要とする（ACVR1 遺伝子変異）。FOP が疑われる場合は、確定診断が行われるまで、手術、生検および予防接種等の全ての待機的処置は延期されるべきである。
2. 各患者には、FOP の専門家と相談し地域のケアチームの調整を支援しようとする意思を持つ主治医が必要である。
3. 患者とその家族は、診断時に、International Clinical Council on FOP (ICC)、International FOP Association (IFOPA) および各国固有のサポートグループについての情報提供を受けなければならない。

活動：活動は全ての年齢で勧められるが、他動的な関節可動域訓練（患者以外の者によって行われる運動）は避けなければならない。歌、水中運動および呼吸器の健康のための活動が勧められる。

軟部組織損傷、コンタクトスポーツ、軟部組織の過伸展、筋疲労、生検、異所性骨の除去および全ての非緊急の外科的処置を避ける。

麻酔：全症例において、術前に、FOP 患者での全身麻酔の経験が豊富な麻酔科専門医への相談が必須である。全身麻酔が必要な場合は、頸部の形成異常、顎の運動制限、感受性の高い気道、および頸部閉塞を招くフレアアップを起こすリスクがあるため、経鼻気管光ファイバー手法による意識下挿管が施行されるべきである。全ての選択的挿管において、FOP をよく認識した熟練の麻酔科医が立ち会うべきである。

転倒：上肢の動きが固定されると、転倒により頭頸部外傷が増強する可能性がある。硬膜外血腫がよくみられる（緊急手術を要する可能性）。上肢に問題がある小児では保護用ヘッドギアの装着を検討する。全ての頭頸部損傷は、緊急性事態として速やかに評価されるべきである。

フレアアップ（背部／胸部）：消化管障害に注意しながら非ステロイド性抗炎症薬または COX-2 阻害薬（経口または局所）を検討する。鎮痛薬、筋弛緩薬およびアイスパックの局所適用を頓用する。麻薬系鎮痛剤を避ける。

フレアアップ（四肢／咽喉／顎下）：患者は、著しい腫脹と炎症を伴う炎症性フレアアップを呈する可能性がある。これらの症状は、患者および事象ごとに大きく異なることがある。プレドニゾンの服用を、午前中に 2 mg/kg（経口）、1 日 1 回（1 日 100 mg まで）、4 日間、フレアアップの徴候および症状の発現後、できるだけ早く開始する（または等価のコルチコステロイドを投与）。緊急時のためプレドニゾンを「pill-in- pocket（発作時頓服薬）」法として手元に置いておく。あるいは、指示に従い静脈内投与によるステロイドパルス療法を用いてもよい。可能であれば体幹部のフレアアップには副腎皮質ステロイドを避ける。経口および／または局所 NSAID 鎮痛薬および／または筋弛緩薬を、消化管障害に細心の注意を払いながら頓用する。クールパックの局所適用も有用である可能性がある。可能な限り常に麻薬系鎮痛剤を避ける。全ての顎下部フレアアップについて FOP の専門家に相談すべきであり、詳細なガイドラインに細心の注意をもって従うべきである。

フレアアップ（予防）：フレアアップは、過用や軟部組織の損傷から生じることが多い。重度の軟部組織損傷後のフレアアップを予防するため、プレドニゾンの服用を、1-2 mg/kg（経口）、1 日 1 回、3-4 日間とする。軽度の腫れや挫傷の後には使用しない。歯科または外科的処置のためには、指示に従いプレドニゾンを予防的に使用する。

骨折：骨折は正常の骨にも異所性骨のいずれにも発生する可能性があり、保存的に治療すれば、通常は大きな異所性骨化が生じることなく正常に治癒する。全症例において、骨折管理の FOP 専門家に相談すべきである。

消化管の問題：FOP 患者の多くは頻回の悪心および嘔吐を訴える。その原因および意味は不明である。より重篤な状態を除外するため、消化管症状の訴えについて検査すべきである。

聴覚：伝導性聴覚障害は FOP でよくみられる。FOP 患者は、小児期に聴力検査にて聴力障害のスクリーニングを受けるべきである。補聴器は重度の伝導性難聴を改善し得る。

予防接種：皮下投与できる全てのワクチンにおいて、皮下投与による予防接種が推奨される。筋肉内予防接種および生または弱毒化ウイルスによる**鼻腔内インフルエンザ予防接種**は FOP の

フレアアップを引き起こす可能性があるため、全て避ける。弱毒化ウイルスが含まれるという事実にもかかわらず、MMR または MMRV ワクチンの皮下予防接種後におけるフレアアップ症例の報告はこれまでにない。予防接種はフレアアップ中に受けるべきではなく、フレアアップ消失から 6-8 週間後まで避けるべきである。患者に接触する家族は、百日咳の予防接種を受けるべきである。詳細な予防接種ガイドラインを参照すること。

インフルエンザ：インフルエンザワクチンは皮下投与するが、フレアアップ中には決して投与しない。インフルエンザワクチンを投与する前に、フレアアップ消失から 6-8 週間待つこと。生の弱毒化インフルエンザワクチンは、インフルエンザ様の症状の原因となり、FOP のフレアアップを引き起こす可能性があるため避ける。FOP 患者と接触する家族は、毎年予防接種を受けるべきである。インフルエンザの症状が発現した場合は、抗ウイルス療法を検討する。推奨事項が毎年変更となる可能性があるため、詳細なインフルエンザ予防接種ガイドラインを参照すること。

外傷：フレアアップおよび異所性骨化の予防には、マルチモーダルアプローチを用いる。これには、フレアアップの既知の原因（コンタクトスポーツ、軟部組織損傷、鈍的な筋肉外傷、筋疲労、筋伸張、筋肉内注射および予防接種、生検、異所性骨の除去、全ての非緊急の外科的処置、ならびにウイルス性疾患）の認識および回避が含まれる。

静脈注射：FOP 患者は、経験豊富な採血専門技師（phlebotomist）（訳注：日本では相当する職種はなく、状況により医師、看護師、臨床検査技師が相当する）が行う場合、末梢血採血および静脈注射が可能である。可能な限り、優しく低侵襲的な方法で処置を施行することが重要である。駆血帯の使用時間は最小限にすべきである。FOP 患者のケアに精通している臨床医との相談が不可欠である。表在静脈への注射および静脈穿刺は容認可能である。侵襲性の高い静脈注射は避けなければならない。中心静脈、末梢挿入型中心静脈カテーテルおよび動脈穿刺は異所性骨化の原因となる可能性があり、患者の医療管理上重要でない限り避けなければならない。

腎結石：FOP では腎結石のリスクが 3 倍である。1.5-2 リットル/日の水分摂取（水が好ましい）、ならびに高タンパク質および高塩分の食事を避けることを勧める。年齢および性別に基づいたカルシウムの推奨一日摂取量を維持すべきである。

四肢の腫脹：四肢のフレアアップに伴い、リンパ浮腫および一過性の神経障害が発現することがある。可能な限り、睡眠時および臥位時に下肢を挙上する。適応であれば、深部静脈血栓症予防のため、食物と一緒に低用量アスピリンを 1 日 1 回服用する。ドップラー超音波検査により深部静脈血栓を除外する。慢性のリンパ浮腫にはフィットしたサポートストッキングを使用する（ただし強い圧迫は避ける）。リンパ浮腫療法は慢性のリンパ浮腫に有用な可能性がある。

薬物治療：

副腎皮質ステロイド

1. ステロイドの予防的投与は筋肉の著しい鈍的外傷において推奨される。

2. ステロイドの予防的投与は歯科および外科的処置において推奨される。
3. ステロイド治療は、四肢、顎および顎下部の急激なフレアアップの症状緩和のために検討すべきである。

COX-2 阻害薬およびNSAID

COX-2 阻害薬または NSAID による長期的治療が FOP におけるフレアアップを予防または緩和するという明確なエビデンスはない。ただし、副腎皮質ステロイドが適応とならない場合、COX-2 阻害薬または経口／局所 NSAID は、フレアアップおよび慢性の関節症の症状管理に有用な可能性がある。

ビスホスフォネート

ビスホスフォネートが FOP におけるフレアアップを予防または緩和するという明確なエビデンスはない。ただし、ステロイド関連の骨量減少の予防には、ビスホスフォネートの静脈内投与が検討され得る。歯科医はビスホスフォネートの使用歴があるか知らされておく必要がある。

イマチニブ

イマチニブが FOP におけるフレアアップを予防または緩和するという明確なエビデンスはない。ただし、初期の臨床的観察において、コントロールできていない FOP のフレアアップを有する小児におけるイマチニブの臨床試験の実施が支持されている。

化学療法薬および放射線治療

これらの治療法に有効性のエビデンスはない。これらの治療法の使用は FOP 管理において禁忌である。

骨髄移植

本治療法は有効でなく、FOP 治療において禁忌である。

FOP におけるその他の薬剤

抗血管新生薬、カルシウム結合剤、コルヒチン、フルオロキノロン系抗生物質、プロプラノロール、石灰化阻害剤、PPAR γ 拮抗薬および TNF α 阻害薬の長期的使用は、現在 FOP の管理において役割がない。

FOP における決定的な治療ターゲット

本項では FOP における世界的な共同研究の取り組みの多くに焦点を当てるが、その研究と進捗の詳細な内容は、www.clinicaltrials.gov の Twenty-Seventh Annual Report of the FOP

Collaborative Research Project (Kaplan, Al Mukaddam, Shore et al., 2018) および最近のいくつかのレビューから入手できる。患者は、現在進行中の臨床試験についての情報提供を受けるべきである。

メンタルヘルス：臨床評価によりうつ病が示唆される場合、心理的サポートが推奨される。家族療法が有用な可能性がある。

神経学的問題：FOP 患者は神経学的症状（FOP のフレアアップを呈している間および呈しない時期での疼痛を含む）の発生を報告することが多い。疼痛の原因を慎重に検討すべきである。FOP 患者の中には慢性頭痛を訴える者もいる。頭痛が持続する場合、治療の推奨事項を提示できる神経内科医に患者を紹介すべきである。

栄養：顎関節が強直している症例では、適切な栄養を確実に確保するため栄養士に相談すべきである。

作業療法 (OT)：日常生活の活動強化に焦点を当てた作業療法は、FOP 患者の生活の質を改善する上で有用な可能性がある。日常生活活動の変化に伴い、補助器具について定期的な OT 評価を行う。

歯列矯正：習慣的な歯列矯正ケアが FOP のフレアアップの原因になるという報告はない。ただし、歯列矯正ケアを望む全ての FOP 患者は、FOP 歯科専門家に相談すべきである。

理学療法：他動的関節可動域訓練は固く禁じられている。温水療法が有用な可能性がある。

妊娠：FOP を有しながらの妊娠は可能であるものの、FOP は母子に生命を脅かす大きなリスクをもたらす、また児が本疾患を伴って出生した場合、生活を変える影響が家族全員に及ぶ。FOP では決して熟慮および家族計画なしに妊娠すべきではない。望まない妊娠は細心の注意をもって避けるべきである。希望があれば独立した遺伝カウンセリングの利用が可能である。妊娠が発生した場合、高リスク妊娠センターでの指導とケアが不可欠である。

褥瘡：動きに制限のある患者では、適切な方法または器具による褥瘡の予防が推奨される。創傷ケアチームがケアに関与すべきである。

呼吸器の健康：肺機能を維持するために、歌、水泳およびインセンティブスパイロメトリーが勧められる。4 歳以降に、ベースラインの肺機能検査、心エコー、胸部 X 線およびパルスオキシメトリを行う。定期的に繰り返す。肺の診察および睡眠の検討は、特定の呼吸療法の方向づけに有用な可能性がある。酸素補充はモニターされていない状況で行うべきでない。呼吸不全の患者では、インフルエンザおよび肺炎球菌性肺炎の予防接種を検討すべきである。上記の予防接種ガイドラインに従うこと。

頭部小結節：頭部の小結節は、特に FOP を有する小児において、フレアアップの一般的な徴候である。大きさにより不安が生じる可能性もあるが、最終的に消退し、臨床的意義は最小限である。

学校：子供達を保護し支援するために学校の援助を利用する。親は支援のために医療機関からの手紙を要求することがある。就学前評価が有用である。学校の看護師、スタッフおよび教師は、FOP の限界ならびに外傷やフレアアップの管理のためのプロトコルを知っているべきである。

脊柱変形：脊柱変形は FOP でよくみられ、フレアアップとは無関係に発生し得る。脊柱変形の急速な進行は、特に小児期において、FOP 専門家により評価されるべきである。

手術：手術は緊急時を除いて避ける。異所性骨除去の手術は常に避ける。

歯：予防的歯科ケアは不可欠であり、低年齢で開始すべきである。甘いお菓子や飲み物は避ける。下顎ブロック、顎の過伸展、および筋疲労を避ける。全ての処置の前に FOP 歯科専門家に相談する。

参考文献

Di Rocco M, Baujat G, Bertamino M, Brown M, De Cunto CL, Delai PLR, Eekhoff EMW, Haga N, Hsiao E, Keen R, Morhart R, Pignolo RJ, Kaplan FS. International physician survey on management of FOP: a modified Delphi study. **Orphanet J Rare Dis** Jun 12;12(1):110. doi: 10.1186/s13023-017-06594, 2017

Hsiao EC, Di Rocco M, Cali A, Zasloff M, Al Mukaddam M, Pignolo R, Grunwald Z, Netelenbos C, Keen R, Baujat G, Brown MA, Cho TJ, De Cunto C, Delai P, Haga N, Morhart R, Scott C, Zhang K, Diecidue RJ, Friedman CS, Kaplan FS, Eekhoff EMW. Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Br J Clin Pharmacol** Oct 3. doi: 10.1111/bcp.13777. [Epub ahead of print], 2018