FOP Newsletter

Vol.3, No.1, Apr 2012

厚生労働省・難治性疾患克服研究事業
進行性骨化性線維異形成症に関する調査研究班
URL：http://fop.umin.jp

事務局：
東京大学医学部附属病院リハビリテーション科
芳　賀　信　彦
〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1
Email：fopkenkyuhan-office@umin.net

Contents：

① FOP 研究班 Newsletter 第 5 号発行のご挨拶
② FOP 患者のフレア・アップとその薬物療法
③ 班会議報告－1：
FOP で筋再生によって誘発される異所性骨化のメカニズム
④ 班会議報告－2：
FOP 患者の ADL と QOL
⑤ 班会議報告－3：
中国で発表された FOP の症例報告レビュー
⑥ 研究者紹介
⑦ FOP に関わる福祉サービス
⑧ 次回班会議の案内と問い合わせ先
⑨ 研究協力のお願い

FOP 研究班 Newsletter 第 5 号発行のご挨拶

Newsletter の第 5 号（Vol.3, No.1）をお届けいたします。昨年は 3 月に東日本大震災があり、障害を持った方々も多数被災されました。心からお見舞い申し上げます。医療の世界でも、多くの医療機関が被災すると共に、夏には節電への対応に追われました。学会や研究会も中止・延期となり、研究班のメンバーもなんとなく落ち着かない日々を過ごしました。このためにこの Newsletter も第 5 号の発行が遅れ、年度末になってしまいましたことをお詫び申し上げます。

11 月には研究班でミーティングを行うと共に、初めての試みとして FOP またはその可能性のある患者さんの検討会を行い、有意義な時間を過ごすことができました。また国際的には昨年 5 月、FOP の診療ガイドラインが改訂されました。この Newsletter でも新しい情報をお伝えしていきますので、宜しくお願い申し上げます。

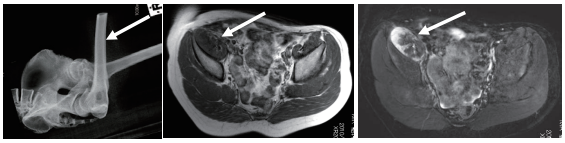
（事務局　東京大学医学部附属病院リハビリテーション科
芳　賀　信　彦）

FOP 患者のフレア・アップとその薬物療法

北九州市立八幡病院　小児救急センター　神　薗　淳　司
九州大学　整形外科　中　島　康　晴

進行性骨化性線維異形成症（Fibrodysplasia Ossificans Progressiva：FOP）の症状の多くは異所性骨化（元々骨ではない筋肉や靭帯が骨になること）によっておこります。乳児期から学童期にかけて初発することが多く、部位としては背部から始まることが多いと言われています。骨化の前段階として皮膚の下が腫れたり硬くなったり、時には熱を持ったり痛みを伴うことがあり、この症状はフレア・アップと呼ばれています。1 回のフレア・アップは 4-8 週間ほど持続し、そのまま骨化を伴わずに消退することもありますが、中には骨化が生じてくる場合もあります。背部の骨化などは何回もフレア・アップを繰り返しながら骨化が進行することが多いようです。

フレア・アップのきっかけとしてけがやインフルエンザ感染などが挙げられますが、明らかな誘因がない場合も多いようです。前述のように熱感と痛みを伴った腫脹が出現し、手足を動かしにくくなったり、口周囲に起きた場合には、口が開けにくくなったりすることがあります。図は右股関節周囲のフレア・アップの患者さんの X 線と MRI 像です。右股周囲の痛みが先行し、その後足をのばすことができなくなってきました。X 線で見ますと右股関節が曲がったままの状態であることがわかります（図 a）。MRI では股関節を曲げる腸腰筋という筋肉（矢印）が反対側に比べると大きくなっていることがわかります（図 b）。また別の MRI 撮影条件では同筋肉が白く（高信号）腫大しており、浮腫がおこって腫脹していることがわかります（図 c）。この画像からフレア・アップは筋肉に一致して起こっていることがよくわかります。この時点では骨化はわかりませんでしたが、3 ヶ月経過後より徐々に腸腰筋に一致して骨化が確認されました。この例は明らかな誘因はありませんでしたが、たくさんの報告で筋肉組織の損傷によって骨化が誘発・促進さ



a　b　c

図

れるため、骨化に対する生検や切除手術、筋肉内注射などの医療行為は骨化の危険を伴うことが示されています。そのため、治療にあたる医療者は早期に診断を確定させ、不必要な医療行為により症状を悪化させないように注意を要します。

フレア･アップの治療に確立した薬物はありません。フレア･アップの症状である熱感と痛みを伴った腫脹は、筋肉やその表面で炎症という変化がおきていることが原因です。治療はその炎症はいかに抑えるかの対症療法となります。実際には、痛み止めやステロイドの治療をできるだけ早い時期に始めることが骨化の進行を押さえてくれることを期待した治療となります。私達の施設で実際に行っている治療と管理を次にお示しします（表）。

フレア・アップの急性期の治療

薬　部　名	代表的な商品名	投与方法	効 果	副作用
ステロイド	プレドニン	内　服	抗炎症作用	長期投与で出現 耐糖能障害 肥満　免疫低下
ビスフォス フォネート製剤	アレディア ゾメタ	点滴静注	抗炎症作用 抗鎮痛作用	発熱 低カルシウム血症
プロスタグランジン 合成阻害剤	セレコックス モービック	内　服	抗炎症作用	特になし 小児でも安全性高い 長期内服可

大きな関節周囲（肩・肘・肩・股関節・足）や顎関節（あごの関節）や下あごの周囲で痛みを伴う腫れが出てきた場合には、フレア・アップであると判断して、できるだけ早期にステロイドの治療が必要です。可能であれば 24 時間以内に開始されるべきです。腫れが移動し緊急性の高い場所の腫れや痛みが生じた場合には、自宅にあらかじめステロイドを準備しておき、いつでも開始できるようにしています。ステロイドの投与方法は内服や点滴で投与されますが、患者さんの体重当たりで正確に決められた量で 4 日間以上を越えないように投与しています。主治医と密に連絡を取り合える環境を保つことも重要です。ただし、頚（くび）や背部のフレア・アップは移動性でかなり長期間腫れが持続します。その場合にはステロイドの投与が長引く可能性があり、患者さんと相談して治療にあたっています。

もう一つのフレア・アップの急性期の治療として、ビスフォスフォネート製剤を使用しています。3 日間連続点滴で使用しています。元来骨粗しょう症の治療薬なのですが、炎症を強く抑える事がわかっています。必ず先に述べましたステロイドと併用して利用しています。こちら薬も体重当たりに使用できる投与量が正確に決められています。保健適応は現在のところなく、副作用に高熱や血液中のカルシウム値が低下することがあり、使い慣れた整形外科の先生やリウマチ科の先生（主治医）と十分に相談の上使用されることをお勧めします。

痛み止めは、主にフレア・アップの予防に使用しています。プロスタグランジンという痛みの炎症物質そのものの生成を押さえる薬です。以前は痛み止めといえば､｢胃腸にわるい｣や｢腎臓にわるい｣など長期に内服が難しい痛み止めが多かったのですが、開発により炎症が起きている場所だけで効力を発揮する副作用の非常に少ない薬が使用されるようになりました。リウマチなどの慢性の病気や小児でもその安全性が確立しています。セレコックス（商品名）やモービック（商品名）などがその代表です。私達は、FOP の小児期から継続的に内服をしていただいて、フレア・アップの予防対策としています。

小児期、とくに 6 歳頃から 15 歳頃までに形成される FOP の骨化は、フレア・アップを伴いその後発症する骨化と腫れに気がつかない状況で進行していく骨化と 2 種類あると考えています。前者には今回示した薬物による予防や治療の可能性があります。一方で、後者は頚椎から胸椎さらに腰部の脊椎周囲や、肩甲骨や肋骨などの呼吸筋への骨化を特徴としており、加齢により側弯や呼吸障害へと徐々に変化していきます。今のところ、後者の進展を遅らせる方法は先に述べたフレア・アップの治療では困難と考えています。FOP のフレア・アップには早期発見と早期治療介入が重要となりますが、骨化の進行を遅らせる新たな薬物治療の開発は、今後も臨床研究・基礎研究の大きな目標には変わりありません。

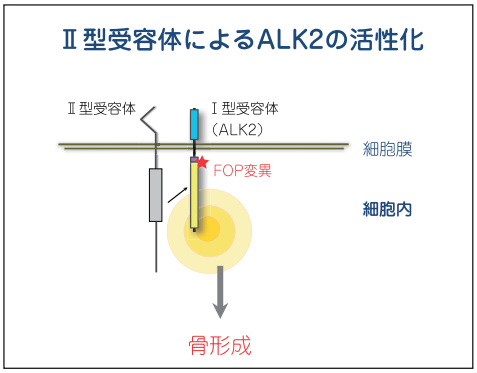
班会議報告－１：FOP で筋再生によって誘発される異所性骨化のメカニズム

去る平成 23 年 11 月 5 日に開催された「脊柱靱帯骨化症に関する調査研究」班の第 2 回班会議において、我々の研究内容をご報告させて頂きました。今回の焦点は、FOP の主たる原因と考えられる骨形成因子の受容体（ALK2）が、タンパク質（Ⅱ型受容体）によって活性化されやすいという点です。

すでに、これまでの国内外の研究で明らかにされたように、FOP の患者さんは骨形成を促す信号を伝達する ALK2 タンパク質に遺伝的な変異が認められます。このタンパク質の変異により、細胞内に必要のないときにも骨形成の信号が伝達されていると考えられました。

最近、FOP 患者さんの中に、遺伝的な変異の部位が異なる症例が見つかってきました。同じ ALK2 でも、変異の場所が違う患者さんは、発症時期や症状、進行の速度などが異なるようですが、その原因は明らかではありません。また、FOP 患者さんでは、筋組織の損傷・再生が局所的な骨化を招くことが知られていますが、その原因も不明です。

ALK2 と呼ばれるタンパク質は、細胞の表面でもう 1 つの受容体（Ⅱ型受容体）と協調して、骨形成を促す信号を発します。今回、正常な ALK2 と FOP 患者さんの変異を持つ ALK2 を比較したところ、変異した ALK2 はⅡ型受容体が存在すると信号を発しやすいことが分かりました。筋再生の過程で、Ⅱ型受容体が変異した ALK2 を活性化している可能性があると予想されました。この原因の 1 つとして、遺伝的な変異で ALK2 タンパク質の形が変異していることが考えられます。変異の場所が異なると、少しずつ ALK2 の形も異なり、信号の強さやタイミングが異なる可能性もあります。



この結果は、Ⅱ型受容体を標的とすることで、FOP の骨形成に関わる信号を抑制できる可能性を示唆しています。このように、FOP における骨形成を促す信号がどのように伝わるかを調べることで、新しい治療法の開発につながることを期待しています。

（埼玉医科大学ゲノム医学研究センター　片　桐　岳　信）

班会議報告－２：FOP 患者の ADL と QOL

ADL とは Activities of Daily Living の略で、日常生活動作と訳されます。食事する、着替える、風呂に入る、歩くなど日常生活で行われる基本的な動作の他、電話をかける、買い物に行く、など応用的な動作を含めることもあります。一方 QOL は Quality of Life の略で、生活の質、と訳されます。生活の質は、肉体的な健康状態だけでなく、心理的な状態御、経済、宗教など様々な要素で決まってきます。ここでは健康関連 QOL と言って心と体に関係する QOL を評価します。

私たちは FOP 患者さん ADL や QOL の経年的変化を知るため、16 歳以上の患者さん 8 名（男 2 名、女 6 名、年齢 16 ～ 51 歳）を対象とし、初回の調査を行いました。ADL は Barthel Index と呼ばれる 100 点満点の評価法、QOL は SF-36 とよばれる評価法を用いました。

Barthel Index の合計点は平均 44 点でした。患者を年齢により 3 群に分けると、合計点の平均は 16 ～ 18 歳 73 点、20 ～ 29 歳 38 点、40 歳以上 10 点でした。10 歳代の患者でも整容、入浴、着替えで点数が低いのに対し、排便、排尿は年齢が高くても点数が高かったです。SF-36 の下位尺度別の国民標準値偏差得点の平均は、身体機能 5.0、日常生活役割（身体）47.5、身体の痛み 41.6、全体的幸福感 43.3、活力 44.1、社会生活機能 46.4、日常生活役割（精神）44.4、心の健康 40.8 となっていました。すなわち身体機能は標準値を下回り、身体の痛みや心の健康の値も低いのに対し、日常生活役割（身体）や社会生活機能は標準値に近い値でした。年齢が高いと身体機能と身体の痛みは低い値をとりますが、その他の下位尺度では同様の傾向がありませんでした。

今後はこれらの結果が年齢とともにどのように変わるかを知るために、2 年毎に調査を行わせて頂く予定です。

（東京大学医学部附属病院リハビリテーション科　芳　賀　信　彦）

班会議報告－３：中国で発表された FOP の症例報告レビュー

FOP は有病率が約 200 万人に 1 人というまれな遺伝性疾患です。中国の人口は世界一であり、FOP に関する多くの情報を得ることを目的に、中国で発表された FOP の症例報告を調査・分析する研究を行いました。

中国で常用される 3 つのデータベース（CNKI,VIP,WanFang）を用い、FOP の症例報告（1980-2010）を収集しました。患者さんの性別、発症年齢、診断時年齢、初発部位と症状、変形、治療、経過観察期間、予後などを調査しました。

全部で 70 の症例報告があり、86 名の患者さんの情報を得ました。男が 46 名、女が 40 名でした。発症年齢は 0 ～ 38 歳、中央値 3.0 歳で、診断時年齢は 0 ～ 45 歳、中央値 10.5 歳でした。発症から、診断されるまでの期間は 0 ～ 34 年で、中央値 5.0 年でした。初発症状は、腫張（60%）、関節可動域制限と強直（18%）、疼痛（16%）が多かったです。症状の初発部位は頸部（28%）、体幹（27%）、頭部（11%）が多かったですが、診断時の骨化部位は、体幹（26%）、頸部（17%）、肩（17%）が多かったです。44 名（52%）は特徴的な足の母趾の短縮・外反変形を示しました。18 名（21%）に手の母指の短縮、外反変形を認め、小指の短縮・変形は 9 名（10%）でした。31 名（36%）には脊柱変形がありました。4 名が家系例で、それぞれ母と娘、父と娘でした。2 名が誤診されたことがあり、診断名は 1 名が関節リウマチ、1 名が骨腫瘍でした。86 名のうち 5 名に骨軟骨腫の記載がありました。部位は、大腿骨内側上顆 1 名、脛骨近位内側 1 名、不記載 3 名でした。

86 名中 31 名が治療を受けていました。1980-1999 年に報告された 39 名中 24 名（62%）が治療を受けており、内容は手術（17/39,44%）、副腎皮質ホルモンなどのホルモン剤（5/39,13%）、ビスフォスフォネートや非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）（2/39,5%）でした。2000-2010 年で報告された 47 名では、7 名（15%）が治療を受け、内容は手術（3/47、6%）、副腎皮質ホルモンなどのホルモン剤（1/47、2%）、ビスフォスフォネートや NSAID（3/47、6%）でした。FOP の治療ガイドラインをみると、奨励される治療法はほとんどありませんが、できるだけケガや手術を避けるべきと勧めています。今回中国で発表された論文の治療内容は時代と共に変化しました。治療を受ける患者さんの比率が下がり、中でも医療的介入（筋肉注射や手術など）が異所性骨化の誘因となることもあるために、特に手術の比率が下がり、ビスフォスフォネートや NSAID は変化がありませんでした。24 名が 1 ヶ月から 19 年まで経過観察され、うち 11 名の症状が再発・悪化しました。

国民の人口に対する割合を考えると、中国で発表された FOP の症例報告は日本より少ないです。中国で発表された FOP の症例報告から得た臨床的特徴は、近年の日本語の報告と比較し症状に大きな差はありませんでした。診断が遅い傾向にありました。特徴的な症状の報告が不足していました。治療内容は時代と共に変化していました。

（東京大学医学系研究科リハビリテーション医学　焦　爽）

研究者紹介

片 桐 岳 信
（かたぎりたけのぶ）

本号では、片桐岳信（かたぎりたけのぶ）先生に自己紹介をしていただきます。

現在、埼玉医科大学ゲノム医学研究センターの病態生理部門で、FOP の発症原因等を研究させていただいている片桐岳信です。これまでに、数多くの FOP 患者さんとお会いし、私共の研究のために遺伝子サンプルや病気に関する情報などをご提供いただきました。この場をお借りして、心から御礼申し上げます。

私共は、2005 年に埼玉医科大学内に「FOP 診療・研究プロジェクト」と命名した、FOP 専門の研究グループを組織しました。これは、それまで国内で重点的に研究されていなかった FOP を、本格的に研究する目的で設立したものです。FOP 患者会の皆様や各主治医の先生方にご協力いただきながら、FOP の遺伝的変異の解析や、変異した ALK2 による骨化の機

序の解明、さらに骨化を抑制できるような治療法の開発に取り組んでおります。現在、FOP 研究班にご依頼いただいた遺伝子診断も、この埼玉医科大学 FOP 診療・研究プロジェクトで解析しています。

私が FOP を論文で知ったのは、大学院生だった 1991 年のことでした。この時、BMP と呼ばれる骨形成を促す因子が、どのようなメカニズムで作用するのかを研究しておりました。以来、今日まで BMP による骨形成のメカニズムを解明することが、私の人生で大きな目標となっています。世界中の科学者と同様に、FOP の症状が BMP の作用とよく似ていることから、BMP の信号が関係した疾患だろうと想像しておりました。けれども、最初の論文を読んでから 10 年近くの間、FOP やその患者さんをご存知の先生に巡り会うことはなく、FOP 研究は夢のままでした。

埼玉医科大学ゲノム医学研究センターに赴任し、単なる基礎研究ではなく、ヒトの疾患に関係した研究をと考えた時、真っ先に浮かんだのが FOP でした。そこで、2005 年に本格的な FOP 研究に取りかかり、今日に至っている次第です。

これまでの FOP Newsletter にも紹介されてきたように、研究班が組織されてからの 5 年余りの間に、FOP 研究に関して国内外で格段の進歩がありました。1 日でも早く、患者さんに FOP の治療法をご報告できるよう、研究班の先生方と協力しながら部門員一同が全力で取り組んでおります。今後とも、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

FOP に関わる福祉サービス

今回は「自立支援医療」についてご紹介します。障害者の医療費公費負担は、以前は身体障害者福祉法に基づく「更生医療」、児童福祉法に基づく「育成医療」、精神保健福祉法に基づく「精神通院医療費公費負担制度」と個別の法律で規定されていましたが、障害者自立支援法の成立により、平成 18 年から自立支援医療制度に一元化されています。

18 歳未満の体の不自由な患者さんで、現存する障害が手術等によって改善する見込みがある場合、指定された育成医療機関で治療を受ける場合に自立支援医療（育成医療）の対象になり、医療費の自己負担は原則 1 割になります。治療開始前の申請が必要ですので、早めの手続きが必要になります。主に手術を目的とした入院が対象ですので、手術を行うことの少ない FOP 患者さんでは対象となることが少ないかもしれませんが、特に入院治療を必要とする場合は医療機関の福祉窓口に問い合わせてみてもよいかもしれません。

身体障害者手帳を持つ 18 歳以上の患者さんが、障害に対する確実な治療効果の期待できる医療を受ける場合、医療費の自己負担は原則 1 割になります。介護保険の対象となっている場合には、介護保険法による訪問看護、訪問リハビリテーション、医療機関の通所リハビリテーションなども対象になります。

障害者自立支援法は、厚生労働省で見直しの作業が進んでおり、今後また制度が変わってくる可能性もあります。自立支援医療については、お住まいの自治体のホームページなどに詳しく記載されている場合がありますので、参考にして下さい。

（東京大学医学部附属病院リハビリテーション科
芳　賀　信　彦）

次回班会議の案内と問い合わせ先

FOP の研究グループが所属する脊柱靭帯骨化症の研究班は３年毎に更新されており、平成 23 年度に更新されたため平成 24 年度は 2 年目に当たります。平成 24 年度の第 1 回班会議は 6 月 23 日（土）に慶應大学で開催される予定です。現時点で詳細は未定ですが、参加を希望される患者さんやご家族は、患者会に問い合わせるか、研究班の専用メールアドレス（fopkenkyuhan-office@umin.net）までお問い合わせください。なお、席に余裕がある場合は研究班員以外の医師・歯科医師の参加を認めることがありますので、ご希望の方は研究班の専用メールアドレスまでご連絡下さい。

研究協力のお願い

東京大学医学部附属病院リハビリテーション科　　芳　賀　信　彦

FOP 研究班では、数少ない患者さんの臨床情報をできるだけ収集し、病態の解明や適切な治療･ケアにつなげるため、様々な研究を行い、患者さんやご家族の方にもご協力頂いています。

患者さん方にご協力頂く研究には、病状や合併症、生活などに関するアンケート調査、病気の評価に関する調査、そして治療に関する調査などが含まれ、それぞれ研究班員の一部または全員が関与して行っています。また、それぞれの研究は、厚生労働省が公表している研究倫理指針に従い、該当する病院や研究機関の倫理委員会で審査を受けた上で行っています。もちろん個人情報の保護には最大限の注意が払われ、氏名、住所など個人が特定されるようなデータは公表されません。

FOP は患者さんの人数が少ない疾患ですので、一人の方に多くの研究協力依頼が行くことになると思いますが、差し支えのない範囲で是非今後ともご協力を頂きたいと考えています。

また、患者さんを診察している医療機関の方々にも、研究への協力をお願いすることがございます。この研究も厚生労働省の研究倫理指針に従って行っておりますので、ご協力の程宜しくお願い申し上げます。

なお研究に関するお問い合わせは、以下までお願い致します。

連絡先・問合せ先：東京大学医学部附属病院
リハビリテーション科
芳　賀　信　彦
電子メール：FOP 調査研究班専用アドレス
fopkenkyuhan-office@umin.net
住　　所：〒 113-8655　東京都文京区本郷 7-3-1