

# FOP Newsletter

Vol.5, No.2, Feb 2014

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](mailto:fopkenkyuhan-office@umin.net)

## Contents :

- ① FOP 研究班 Newsletter 第 8 号発行のご挨拶
- ② 診療ガイドラインについて
- ③ H25 年度 第 2 回 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究班 班会議報告  
「進行性骨化性線維異形成症の病態モデル」
- ④ 班会議報告 - 1 :  
FOP に対するマレイン酸ペルヘキシリンの治療経験
- ⑤ 海外文献の紹介
- ⑥ 次回班会議の案内と問い合わせ先
- ⑦ 研究協力をお願い

## FOP 研究班 Newsletter 第 8 号発行のご挨拶

Newsletter の第 8 号 (Vol.5, No.2) をお届けいたします。  
この原稿を書いている数日前に、科学に関する大きなニュースが飛び込んできました。理化学研究所の小保方晴子さんらの研究グループによる STAP 細胞の開発です。STAP 細胞とは日本語で刺激惹起性多能性獲得細胞のことで、万能細胞、すなわちさまざまな異なる細胞に分化し、増殖する能力 (分化多能性) を持った細胞の 1 つです。万能細胞としては、ES 細胞や iPS 細胞が知られていましたが、細胞を作る効率や期間、がん化の可能性の低さなど iPS 細胞より優れていると報告されています。現時点では、若い女性研究者による快挙、といった面が強調され報道されていますが、発表された Nature 誌の論文は大作であり、臨床への応用の可能性を秘めたものです。

STAP 細胞が FOP の研究に役立つ可能性は、これから検討されるべき課題です。われわれとしては、今後発表されるであろう関連する研究成果に注目していきたいと思います。

本号では、慶應大学で昨年 11 月 30 日に行われた「脊柱靱帯骨化症に関する調査研究」平成 25 年度第 2 回班会議を中心に報告いたします。もうすぐソチオリンピックが始まり、引続いてパラリンピックも開催されます。2020 年の東京パラリンピックに向け、障害者スポーツにも注目していきたいと思えます。

(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)

## 診療ガイドラインについて

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

今回は、診療ガイドラインについて書かせて頂きたいと思えます。私たち臨床医は、患者さんを診療する際には、自分自身

の経験だけに基づくのではなく、教科書の記述、医学論文の記載、専門家の意見など多くのことを参考にしています。これは

治療だけでなく、診断や生活に関する患者さんへのアドバイスについても同様です。しかし、自分自身にあまり経験のない病気や、久しく診療に携わっていない病気では、多くの教科書や論文を短時間のうちに調べて適切な判断をすることには限界があります。米国医学研究所では、診療ガイドラインを「特定の臨床状況において、適切な判断を行なうため、臨床家と患者を支援する目的で系統的に作成された文書」と定義しています。近年の診療ガイドラインは、根拠に基づく医療（Evidence-based Medicine: EBM）の手法を利用して作成され、専門家により一定の推奨が明示されることが多く、適切に用いられれば臨床医にとって有用な情報源となり得ます。

FOPの国際的な組織であるIFOPAでは、FOPのガイドラインとして「進行性骨化性線維異形成症の医学的管理：最新の治療に関する考え（The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations）」をホームページに公開しており、最新のものは2011年に出されています。本文だけで50ページ以上、参考

文献や関わったメンバーの連絡先を含めれば100ページにも及ぶ膨大な書類です。「根拠に基づく医療」に十分に基づいたものとは言えませんが、これはFOPの患者数が少なく、過去の研究が豊富ではないためにやむを得ないことです。これは今後も新しい情報を取り入れながら、数年ごとに更新されていくことでしょう。

われわれ研究班メンバーも、このガイドラインを参考にして診療を行うことがありますが、日本で入手できない薬剤が記載されているなど、戸惑うことも時にあります。医療の環境も国により異なります。そこで研究班では、今後数年をかけて、日本版のFOP診療ガイドラインを策定することを計画しています。これは医療従事者に向けたものになりますが、FOP患者さんの診療経験が少ない臨床医にとって参考になるようなものを作りたいと考えています。なお、一般に診療ガイドラインは、あくまでも推奨する診療を明示するものであり、臨床医の経験や裁量を無視して、個々の患者に決まった方法を強制するものではない、ともされています。この点をご理解して頂きたいと思います。

## H25年度 第2回 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班 班会議報告

### 「進行性骨化性線維異形成症の病態モデル」

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門 片桐 岳 信

これまでのFOPに関する研究から、本疾患の発症原因がALK2と呼ばれるタンパク質にあることが判明しました。ALK2は、細胞が骨を作るために必要な信号を送る装置です。FOPでは、ALK2の遺伝的変異による過剰な活性化により、いろいろな部位に本来ないはずの骨ができると考えられています。こうした発見に基づき、現在はALK2の働きを抑えるさまざまな治療法が検討されています。

こうした治療法の有効性を評価する上で、患者さんの体の中で起こっていることを再現できるような実験系が必要になりま

す。そこで私たちは、FOPの遺伝的変異を使った新しい実験モデルの作製を試みました。この実験モデルでは、多くのFOP患者さんで認められる異所性骨化の一部を、細胞を培養することで再現することができます。こうした実験系を利用することで、FOP治療の候補と考えられるような化合物などの効果を、実験的に確かめることが可能となります。遠回りにも見えますが、新しい薬等を開発するためには、どうしても必要な過程と考えています。こうした研究が、一日も早く、FOPの克服につながることを期待しています。

### 班会議報告 1：FOPに対するマレイン酸ペルヘキシリンの治療経験

私たちは既存薬の網羅的なスクリーニングを行い、細胞レベ

ルおよび動物レベルにおいて狭心症の治療薬であるマレイン酸

ペルヘキシリンが異所性骨化抑制効果を有することを確認しました。そこで、名古屋大学倫理委員会の承認を得て、18～36歳の5名のFOP患者さんに対し、マレイン酸ペルヘキシリンを1年間投薬し、その後1年間休薬する臨床試験を実施しました。薬剤の血中濃度を測定しながら、個々に薬剤服用量を決定して慎重に投与した結果、副作用は全く認めませんでした。3名では試験期間中に明らかなフレアアップ、異所性骨化はありませんでしたが、1名で薬剤投薬中に、他の1例で投薬中およびその後の休薬中にフレアアップを伴う異所性骨化を認めました。したがって、残念ながら安全域を保ちながらのマレイン酸ペルヘキシリンの濃度では、有効性は示されなかったと結論

せざる終えない結果となりました。しかし、新たにわかった重要なこともあります。一つは血清中のアルカリフォスファターゼが異所性骨化形成に先立って上昇すること、もう一つはCT検査により異所性骨化を定量的に評価することができるということです。これらの新しい知見は、今後行われるであろうFOPの治験の際に、客観的な有効性の評価方法となり得る意義深いものと思います。頻回の採血や窮屈なCT検査にご協力いただいた患者さんに心より深謝申し上げるとともに、今後もFOP治療薬の同定、開発に向けて研究を継続していきたいと思えます。

(名古屋大学整形外科 鬼頭 浩史)

## 海外文献の紹介

少し古いですが、FOPの患者さんにおける異所性骨化の発症時期を関節ごとに調べ、年齢と各関節の骨化の関係を示した米国の論文を2つご紹介いたします。

### [1] FOP患者における異所性骨化の発症状況:44症例についての調査

The Natural History of Heterotopic Ossification in Patients Who Have Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A Study of Forty-four Patients.  
COHEN, R.B., HAHN G.V., TABAS, J.A., PEEPER J., LEVITZ C.L., SANDO A., SANDO N., ZASLOFF M., KAPLAN F.S.,  
Journal of Bone and Joint Surgery. 1993, 75A: 215-219.

### [2] FOP患者における年齢と各関節の異所性骨化発症の関係

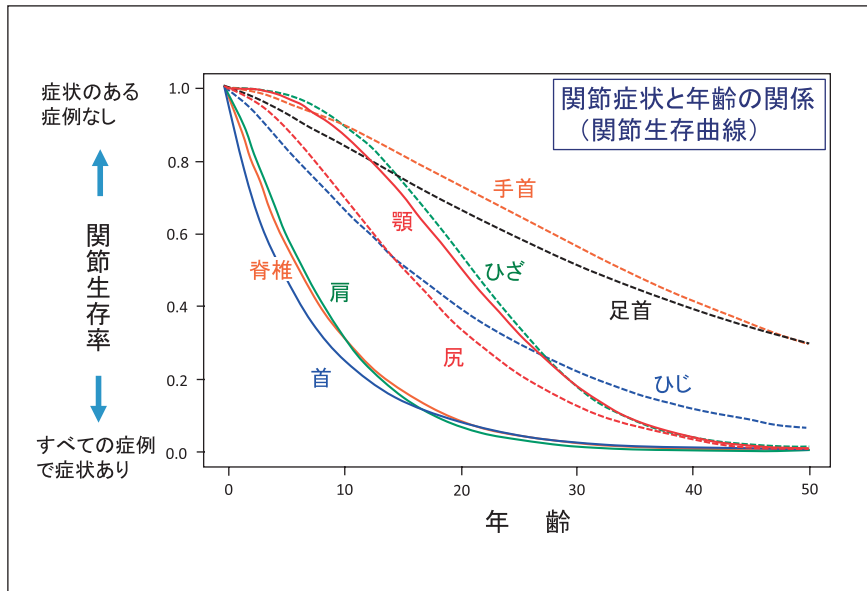
Age- and Joint-Specific Risk of Initial Heterotopic Ossification in Patients Who Have Fibrodysplasia Ossificans Progressiva  
ROCKE D.M., ZASLOFF M., PEEPER J., COHEN R.B., KAPLAN F.S.,  
Clinical Orthopaedics and Related Research. 1994, 301: 243-248.

論文[1]では、国際FOPの会(International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association)の会員60名に対して行ったアンケート結果が報告されています。回答は米国、英国、オーストラリア、カナダ、パナマの5カ国の44名から得られました(回収率73%)。すべての回答者に母趾(足の親指)の異常があったそうです。質問は、回答時の年齢・性別ともに全身の15関節について異所性骨化の発症時期を尋ねました。その結果、平均して5歳頃にどこかの骨化が始まり、15歳頃にはほぼすべての患者さんで何らかの異所性骨化がありました。最も早く骨化しがちな部位は首、脊椎、肩で、次いで尻、ひじ、ひざに骨化がみられ、手首、足首、顎の関節の骨化は遅くなっていました。また異所性骨化は、体の中心部から手足の先の方へ、頭部から下方へ進む傾向がみられました。し

かし、顎の関節に症状が現れる時期が遅いことから、背中側の側に症状が早く現れやすく、おなかの側は遅いことも考えられました。異所性骨化の発症時期に大きな男女差はなく、左右差もありませんでした。

論文[2]では、論文[1]の調査結果をもとに、年齢と各関節における異所性骨化発症の平均的な関係を、統計学的方法を用いて表した結果が報告されています。図は結果をまとめたもので、関節生存率という言葉で示されていますが、要は関節に症状がない割合です。それによると、10歳までに脊椎、首、肩では約7割の患者さんで異所性骨化が発症しますが、手首、足首、ひざ、顎の関節では2割以下です。しかしその後、ひざ、顎の関節に急速に異所性骨化が起こります。一方、手首、足首については、50歳になっても症状のない方が3割以上おられることとなります。

こうした各関節における異所性骨化の平均的な発現に関する情報は、患者さんの日常生活の支援、治療上重要と思われますが、残念ながら日本人についての情報はあまりありません。現在FOP研究班では、患者さんの症状や日常生活上の問題についてのアンケート調査を準備中です。近いうちにアンケートをお願いする予定ですので、是非ご協力をお願いいたします。また、筆者の担当する口腔領域では、顎の関節や周囲の筋肉の異所性骨化による開口障害が大きな問題です。開口障害を発症すると歯磨きが行いにくくなり、歯科治療も困難になります。今回ご紹介した論文では、10歳までに顎の関節に症状のある人



は1割程度ですが、20歳では約半数、30歳で8割強、40歳では9割以上の患者さんに顎の関節に症状が現れることが示されています。開口障害が発現・進行する前に、虫歯や歯周病にならないよう、歯磨きを中心とした徹底した口腔ケア方法を身につけるようお願いいたします。

(東京大学医学部附属病院

顎口腔外科・歯科矯正歯科

須佐美 隆 史)

## 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研究班の、平成26年度第1回班会議は6月14日(土)に開催される予定です。平成26年度は、3年単位の研究班が更新される初年度にあたるため、現時点で詳細は未定です。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。

## 研究協力をお願い

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